



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학박사 학위논문

성인 우울증 환자에서 약효군별 항우울제
사용이 뇌출혈 발생에 미치는 영향

Evaluating the relationship between
antidepressants by therapeutic class
and brain hemorrhage in adults with
depressive disorder

2020 년 2 월

서울대학교 대학원

의학과 예방의학 전공

김 선 지

성인 우울증 환자에서 약효군별 항우울제
사용이 뇌출혈 발생에 미치는 영향

지도교수 박 병 주

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함

2020 년 10 월

서울대학교 대학원

의학과 예방의학 전공

김 선 지

김선지의 의학박사 학위논문을 인준함

2020 년 1 월

위 원 장 박 수 경 (인)

부위원장 박 병 주 (인)

위 원 민 경 복 (인)

위 원 이 승 훈 (인)

위 원 정 선 영 (인)

초 록

서론: 우울증은 2015년 전세계 인구 중 약 3억 2천만명이 가지고 있으며 빠르게 증가하고 있는 질병으로, 이를 치료하기 위해 항우울제가 널리 사용되고 있다. 항우울제 중 가장 널리 쓰이고 있는 SSRIs는 혈액응고 기능을 저해시켜 뇌출혈 발생위험성이 제기되고 있다. 그러나 현재까지 발표된 문헌 중 대부분은 통계적 검정력이 부족하며, 일관되지 않은 결과를 보여왔다. 또한 세로토닌은 SSRIs 뿐만 아니라 TCAs, SNRIs, 기타 다른 항우울제의 주요 조절인자로도 관여하고 있기 때문에 모든 항우울제가 뇌출혈의 위험성을 높일 가능성이 있다. 이에 본 연구는 항우울제의 사용으로 인한 뇌출혈 발생을 실마리정보 검색 연구, 체계적 문헌고찰 연구, 환자-교차연구의 다양한 연구 설계를 통해 인과성을 평가하는 것이다.

방법: 실마리정보 검색 연구는 한국의약품안전관리원의 자발적부작용보고자료원을 이용하였다. 연구대상기준은 인과성평가에서 possible이상인 보고를 포함하여 불균형분석의 지표인 보고오즈비와 95% 신뢰구간을 산출하여 확인하였다. 체계적 문헌고찰 연구는 PubMed, Embase, CINAHAL, PsycINFO 데이터베이스를 이용하며, 키워드 검색은 PICOT-SD의 원칙에

따라 검색을 시행하였다. 평가 대상 실험군 및 비교군의 정의는 nonuse 또는 항우울제간 비교연구를 모두 포함하였다. 연구문헌 선정기준은 항우울제와 뇌출혈 위험의 관련성에 대한 관찰연구를 대상으로 하여 결과변수에 대해 rate ratio와 95% 신뢰구간으로 결과를 제시하였다.

환자-교차연구의 연구대상자는 2009년 1월 1일부터 2017년 7월 31일까지 8년 6개월 동안 뇌출혈을 진단받은 환자 중 첫 해인 2009년은 screening 기간으로 하여 뇌출혈 유병환자와 2009년에 허혈성 뇌졸중을 진단받은 환자, 뇌손상으로 1번 이상 진단받은 환자, event발생일 이전 index period안에 항우울제를 처방받지 않은 환자를 제외하였다. 노출변수는 항우울제로서 TCAs, SSRIs, SNRIs, Others군으로 분류하였다. 위험기간과, 대조기간은 각각 14일로 정의하며, 1:4매칭을 시행하였다. 위험기간과 대조기간을 7일, 28일로하여 민감도 분석을 실시하였다. 항우울제의 사용량 증가로 time trend를 보정한 환자-환자시간대조군연구를 추가로 수행하여 연구결과를 환자-교차연구의 결과와 비교하여 확인하였다. 통계분석은 조건부로지스틱회귀분석을 통해 위험도와 95% 신뢰구간을 산출하였다.

결과: 실마리정보 검색 연구에는 TCAs와 관련된 보고가 가장

많았다. 전연령에서 뇌출혈에 대한 실마리정보는 다른 항우울제와 비교했을 때 TCAs에서 1.81(95% CI 1.03–3.16)로 검색되었다. 성분별로 확인한 결과 항우울제 다른 성분들에 비해 imipramine이 보고오즈비가 높게 확인됐다. 노인 환자에서 데이터마이닝 결과는 TCAs와 관련된 보고가 가장 많았다. 노인 환자에서 뇌출혈에 대한 실마리정보는 검색되지 않았다. 약물별로 확인한 결과 항우울제 다른 성분들에 비해 imipramine과 fluoxetine이 뇌출혈에서 보고오즈비가 높게 확인됐다.

기존의 관찰연구들을 검토하여 SSRIs와 뇌출혈 발생과의 관련성을 확인하는 체계적 문헌고찰 연구에는 총 15편의 문헌이 포함되었다. SSRIs 사용군과 비사용군 간의 비교는 교란변수를 보정하였을 때 SSRIs의 사용이 뇌출혈 발생위험을 1.43배(95% CI 1.09–1.88) 높였다. SSRIs 사용군과 TCAs 사용군 간의 비교는 교란변수 보정 후 SSRIs의 사용이 뇌출혈 발생위험을 1.17배(95% CI 1.02–1.34) 증가시켰다.

환자-교차연구에는 3,502명이 포함되었으며, 교란변수를 보정한 이후 항우울제 사용에 따른 뇌출혈 발생 대응위험도는 1.45(95% CI 1.29–1.63)로 유의하였다. 항우울제 약효군별 뇌출혈 발생위험도는 SNRIs 1.76(95% CI 1.25–2.46), Others 1.59(95%

CI 1.33–1.89), SSRIs 1.55 (95% CI 1.31–1.83), TCAs 1.23 (95% CI 1.02–1.48)의 순으로 나타났으며, 모두 유의하게 뇌출혈의 발생위험을 높였다. 환자-환자시간대조군연구를 적용한 결과, 노출의 경향성을 보정한 결과 항우울제는 뇌출혈과 관련이 없음을 확인하였다. 그러나 새롭게 항우울제를 처방받은 환자군에서 보정대응위험도가 3.15 (95% CI 2.34–4.24)로 여전히 유의하게 높은 것을 확인하였다.

결론: 본 연구결과, 우울증 환자에서 새롭게 항우울제 복용하는 것은 뇌출혈의 발생위험을 높이는 것으로 나타났다. 특히 기존의 전통적인 약물인 TCAs에 비해 상대적으로 최근에 시판된 SSRIs, SNRIs, Others에서 위험을 높이는 것으로 나타나, 임상적 필요에 의해 항우울제를 복용하는 경우 항우울제를 신규로 사용할 때, 출혈의 위험이 높은 환자일 경우 상대적으로 위험도가 낮은 약효군의 처방을 고려할 수 있을 것이다. 위험도가 높은 약물의 처방이 불가피할 경우 주의 깊은 모니터링이 요구된다.

* 본 내용은 *Journal of Clinical Psychopharmacology* (Kim, S., Ko, Y. J., Park, K., Yang, B. R., Kim, M. S., & Park, B. J. (2019). Fluoxetine and Risk of Bleeding in Patients Aged 60 Years and

Older Using the Korea Adverse Event Reporting System
Database: A Case/Noncase Study. J Clin Psychopharmacol, 39,
362-366)에 출판 완료된 내용임.

주요어: 우울증, 항우울제, 세로토닌 재흡수 억제, 출혈, 뇌출혈,
TCAs, SSRIs, SNRIs, Others

학 번: 2018 - 33447

목 차

| | |
|-----------------------|-----|
| 초록 | i |
| 목차 | vi |
| 표 및 그림 목록 | vii |
| 1. 서론..... | 1 |
| 1.1 연구배경..... | 1 |
| 1.2 연구목적..... | 8 |
| 2. 연구방법 | 9 |
| 2.1 실마리정보 검색 연구 | 9 |
| 2.2 체계적 문헌고찰 연구 | 17 |
| 2.3 환자-교차연구 | 24 |
| 2.4 연구윤리..... | 35 |
| 3. 연구결과 | 36 |
| 3.1 실마리정보 검색 연구 | 36 |
| 3.2 체계적 문헌고찰 연구 | 52 |
| 3.3 환자-교차연구 | 73 |
| 4. 고찰..... | 98 |
| 5. 결론..... | 111 |
| 참고문헌..... | 112 |
| Appendix..... | 127 |
| Abstract | 136 |

A list of tables

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Table 1. Studies on relationship between selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage..... | 5 |
| Table 2. Classification of antidepressants in signal detection | 11 |
| Table 3. WHO-ART codes for total bleeding, major bleeding, gastrointestinal bleeding and brain hemorrhage | 13 |
| Table 4. A 2x2 contingency table for disproportionality analysis calculation. | 15 |
| Table 5. Searching keywords based on PICOT-SD | 18 |
| Table 6. Main information of the Korean Health Insurance Review and Assessment Service database | 25 |
| Table 7. Characteristics of oral antidepressant drugs | 29 |
| Table 8. ICD-10 codes for Charlson Comorbidity Index, gastrointestinal bleeding and other bleeding | 32 |
| Table 9. Total number of adverse drug reaction by therapeutic class using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017 | 36 |
| Table 10. Reporting odds ratio with total bleeding by therapeutic class and generic name using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017..... | 39 |
| Table 11. Reporting odds ratio with major bleeding by therapeutic class and generic name using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017..... | 40 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Table 12. Reporting odds ratio with gastrointestinal bleeding by therapeutic class and generic name using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017 | 41 |
| Table 13. Reporting odds ratio with brain hemorrhage by therapeutic class and generic name using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017..... | 42 |
| Table 14. Total number of adverse drug reaction by therapeutic class in patients aged 60 years and older using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017 | 45 |
| Table 15. Reporting odds ratio with total bleeding in patients aged 60 years and older by therapeutic class and generic name using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017..... | 48 |
| Table 16. Reporting odds ratio with major bleeding in patients aged 60 years and older by therapeutic class and generic name using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017..... | 49 |
| Table 17. Reporting odds ratio with gastrointestinal bleeding in patients aged 60 years and older by therapeutic class and generic name using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017 | 50 |
| Table 18. Reporting odds ratio with brain hemorrhage bleeding in patients aged 60 years and older by therapeutic class and generic name using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017 | 51 |
| Table 19. Characteristics of studies on using selective serotonin reuptake inhibitors and risk of intracranial hemorrhage | 55 |
| Table 20. Risk of bias assessments for the included studies using the risk of bias | |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| in nonrandomized studies - of interventions (ROBINS-I) tool | 61 |
| Table 21. Sensitivity analysis of using selective serotonin reuptake inhibitors and intracranial hemorrhage compared to nonuse..... | 65 |
| Table 22. Results of using selective serotonin reuptake inhibitors and intracranial hemorrhage compared to non-selective serotonin reuptake inhibitors | 67 |
| Table 23. Contribution of information for meta-analysis in selected studies which demonstrated the selective serotonin reuptake inhibitors and risk of intracranial hemorrhage compared to nonuse | 69 |
| Table 24. Contribution of information for meta-analysis in selected studies which demonstrated the selective serotonin reuptake inhibitors and risk of intracranial hemorrhage compared to non-SSRIs | 71 |
| Table 25. Characteristics of study subject | 76 |
| Table 26. The risk of brain hemorrhage from antidepressant drugs assessed within 14 days by patients characteristics | 79 |
| Table 27. The risk of brain hemorrhage from antidepressant drugs assessed within 14 days | 82 |
| Table 28. The risk of brain hemorrhage from antidepressant drugs assessed within 7 days | 85 |
| Table 29. The risk of brain hemorrhage from antidepressant drugs assessed within 28 days | 88 |
| Table 30. Other definition of exposure associated antidepressants and the brain hemorrhage..... | 91 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Table 31. Relative contributions of antidepressants and other co-medications to the risk of brain hemorrhage | 92 |
| Table 32. Case-case-time-control analysis for the risk of brain hemorrhage and gastrointestinal bleeding by using antidepressants..... | 95 |
| Table 33. Case-case-time-control analysis for the risk of brain hemorrhage by using incident or prevalent antidepressant users | 96 |
| Table 34. Case-case-time-control analysis for the risk of gastrointestinal bleeding by using incident or prevalent antidepressant users | 97 |

A list of figures

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1. Definition of hazard period and control periods in case-crossover study | 27 |
| Figure 2. Number of bleeding, major bleeding, gastrointestinal bleeding, and brain hemorrhage by age group..... | 44 |
| Figure 3. Flow diagram of studies identified and selected..... | 53 |
| Figure 4. Using selective serotonin reuptake inhibitors and intracranial hemorrhage compared to nonuse..... | 64 |
| Figure 5. Flow chart of selection of study subjects from patients with incident brain hemorrhage and recorded antidepressant prescriptions from the Health Insurance Review and Assessment database in Korea..... | 74 |
| Figure 6. Exposure time trends | 93 |

1. 서 론

1.1 연구배경

우리나라는 2017년 8월 기준 65세 이상 노인인구가 전체 인구의 14.02%를 차지하면서 고령사회로 접어들었다 [1]. 이렇듯 인구의 노령화와 최근 급속한 사회경제적 발전으로 각종 스트레스성 질환과 만성퇴행성질환이 빠르게 증가하고 있다 [2].

우울증이란 의욕 저하와 우울감을 증상으로 하여 다양한 인지 및 정신, 신체적 증상을 일으켜 일상기능의 저하를 가져오는 정신질환이다 [3, 4]. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 보고에 따르면, 우울증의 유병률은 2015년 전세계 인구의 약 4.4%, 약 3억 2천만명이 가지고 있다 [5, 6]. 우울증을 앓고 살아가는 사람의 숫자는 2005년에서 2015년 사이 18.4%가 증가 하였고, 전세계적으로 단일 질병 중 Years Lost due to Disability (YLD)에 가장 크게 기여하고 있는 것으로 알려져 있다 [7]. 또한 우울증은 자살과 강한 상관관계를 갖고 있는 질병으로서, 우울증 환자와 자살과의 관련성을 확인한 메타분석 연구에서 상대위험도는 13.4[95% confidence interval (CI) 8.05-22.37]로 보고된 바 있다 [8-10]. 2015년까지 11년 동안 경제협력개발기구 회원국 가운데 자살률 1

위를 기록한 우리나라에서는 우울증이 심각한 국가적 보건의료문제가 되고 있어 지속적으로 관리가 필요한 질병이다 [11].

항우울제 복용은 우울증 환자에서 우울증을 조절하는 초기 치료 방법으로 사용되며, 가장 효과적인 방법으로 알려져 있다 [12]. 우리나라에서 사용되고 있는 항우울제는 작용기전에 따라 삼환계 항우울제(Tricyclic antidepressants, TCAs), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs), 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) 등 대표적인 3개의 약효군과 그 외의 나머지 약효군인 기타 항우울제(Other antidepressants, Others)인 총 4군으로 분류되고 있다. 우울증 환자증가에 따라 우울증을 치료하기 위한 항우울제의 사용량 역시 크게 증가하고 있으며 2000년에서 2015년 사이에 OECD국가들에서 사용량이 2배 증가 하였다. 또한 2016년에 150억불인 항우울제 시장이 2024년에는 180억불까지 증가할 것으로 예측되고 있다. 우리나라에서 항우울제 처방양상 또한 2009년부터 2016년까지 꾸준히 증가하고 있는 양상을 보이고 있다 [13].

SSRIs는 기존의 전통적인 약물인 TCAs에 비해 치료효과가 동등하면서 안전성이 높아 1차약제로 권고되고 있으며, 가장 빈번하게

사용되고 있다 [14-16]. 항우울제 중에서 내약성이 높다고 알려져 있는 약효군임에도 불구하고, 혈액응고 기능을 저해시킨다고 보고되고 있다 [17, 18]. 이와 관련하여 제기된 여러 기전들 가운데 가장 주된 가설은 SSRIs의 주요 조절인자인 세로토닌과 관련이 있다 [19, 20]. 세로토닌은 혈관벽과 혈소판에 위치하는 5-HT_{2A} 수용체에 작용하며 serotonin reuptake transporter (5-HTT)에 의해 재흡수 된다. SSRIs는 5-HTT를 차단하여 시간이 지남에 따라 혈소판의 세로토닌의 함량을 감소시킨다. 결과적으로 혈소판의 응집과 활성이 감소되어 출혈의 위험이 증가되는 것이다 [20].

출혈과 관련된 보고가 증가함에 따라 SSRIs와의 관련가능성은 많은 관심을 받게 되었고 이후 국제적으로 다수의 관찰적 연구와 체계적 문헌고찰 연구가 수행되었다. Jakobsen 등의 연구에서는 성인 우울증 환자를 대상으로 SSRIs의 사용과 위약을 비교한 무작위 배정 비교임상시험을 추출하는 체계적 문헌고찰 연구를 수행하였다 [21]. 연구결과 총 131건의 임상시험연구가 포함되었다. 그 결과 출혈과 관련된 약물유해반응은 치질출혈, 소화성 궤양 출혈, 뇌출혈, 출혈성 빈혈, 혈전정맥염이 각각 1건, 1건, 1건, 1건, 2건이 확인되었다. Laporte 등의 체계적 문헌고찰 연구에서는 42건의 관찰연구를 포함하여, SSRIs의 사용시 출혈의 위험도가 41% (95% CI 1.27-

1.57) 유의하게 증가한다는 것을 밝혀 냈다 [18].

Jiang 등의 체계적 문헌고찰 연구에서 SSRIs를 복용한 환자와 비복용자를 비교하였을 때, 상부위장관출혈의 위험이 55%(95% CI 1.35-1.78) 높았으며, 비스테로이드성 항염제와 항혈전제를 함께 복용한 환자들과 가장 높은 연관이 있다고 발표하였다. 또한 Anglin 등은 체계적 문헌고찰을 수행하였으며 SSRIs를 단독복용 하였을 때 상부위장관출혈의 위험이 1.66배(95% CI 1.44-1.92) 증가하였고, 비스테로이드성 항염제를 단독복용 하였을 때 2.80배(95% CI 2.20-3.56), 두 가지를 병용투여 하였을 때 4.25배(95% CI 2.82-6.42) 증가한다고 발표하였다 [22, 23].

2000년부터 SSRIs를 뇌출혈의 발생위험에 관한 연구들이 보고 되기 시작되었다. 그러나 2002년부터 2011년에 발표된 논문 중 대부분은 통계적 검정력의 부족으로 항우울제와 뇌출혈의 관련성에 관한 확정적인 결론을 내리지 못하였으며, 현재까지 수행된 많은 관찰적 연구에서 일관되지 않은 결과를 보여왔다 [24-32]. 따라서 항우울제의 사용이 뇌출혈의 발생으로 까지 이어지는 지에 대해서는 논쟁의 여지가 있다(Table 1)

Table 1. Studies on relationship between antidepressants and brain hemorrhage

| Author, Year [Ref.] | Exposure (Comparison) | Subjects | Main Results: Risk (95% CI) | Conclusion |
|----------------------------|--------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| de Abajo et al., 2000 [24] | SSRIs / other ADs (Non-use) | 312 | Intracranial hemorrhage: 0.8 (0.3-2.3) / 0.7 (0.3-1.6) | No risk |
| Bak et al., 2002 [25] | SSRIs / SNRIs / other ADs (Non-use) | 44,765 | Intracerebral Hemorrhage: 1.0 (0.6-1.6) / 0.5 (0.1-1.9) /1.5 (0.8-2.8) | No risk |
| Chen et al., 2009 [26] | Low / medium / high inhibition (Non-use) | 644 | hemorrhagic stroke: 0.38 (0.11–1.41) / 0.93 (0.37–2.31) / 0.82 (0.44–1.55) | No risk |
| Douglas et al., 2010 [27] | SSRIs / TCAs (Non-use) | 1,988 | hemorrhagic stroke: 1.11 (0.82-1.50) / 0.73 (0.52-1.02) | No risk |
| Wu et al., 2011 [28] | TCAs / SSRIs / MAOIs / other ADs (Non-use) | 1,958 | hemorrhagic stroke: 1.56 (1.13-2.15) / 4.24 (1.95-9.26) / 1.99 (1.25-3.17) / 5.40 (0.66-44.16) | Increased risk |

| | | | | |
|---------------------------|---------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Hackam et al., 2012 [33] | SSRIs (not receiving SSRI therapy) | | Intracranial hemorrhage: 1.72 (1.16-2.55) Hemorrhagic stroke: 1.05 (0.84-1.30) Intracerebral hemorrhage: 1.30 (1.02-1.67) Subarachnoid hemorrhage: 0.62 (0.38-1.01) | Increased risk |
| Aarts et al., 2014 [30] | Low / intermediate / high inhibition (Non-use) | 4,945 | Microbleeds: 0.70 (0.32-1.57) / 0.96 (0.70-1.30) / 0.97 (0.70-1.35) | No risk |
| Akoudad et al., 2016 [31] | Antidepressant / SSRIs / Non-SSRIs (Non-use) | 2,559 | Cerebral Microbleeds: 2.29 (1.31–4.02) / 2.39 (1.09–5.25) / 2.37 (1.13–4.97) | Increased risk |
| Renoux et al., 2017 [32] | SSRIs (TCAs) | 92,738 | Hemorrhagic stroke: 1.17 (1.02-1.35) | Increased risk |

또한 세로토닌은 SSRIs뿐만 아니라 TCAs, SNRIs, 기타 다른 항우울제의 주요 조절인자로도 관여하고 있기 때문에 모든 항우울제가 뇌출혈의 위험성을 높일 가능성이 있다. 그러나 기존에 수행된 연구에서는 대부분이 SSRIs의 사용여부에 따른 뇌출혈과의 관련성 연구이다. TCAs의 경우 노르아드레날린과 세로토닌 등의 수용체를 차단하여, 비선택적 세로토닌 재흡수 억제제의 특징을 가지고 있다 [28, 30, 34, 35]. 이에 우울증을 진단받은 환자의 경우 항우울제의 약효군별 사용으로 인해 임상적으로 유의하게 뇌출혈의 위험을 높이는지에 대해 평가하는 연구가 필요하다.

1.2 연구목적

본 연구에서는 우울증 환자에서 항우울제 약효군별 사용으로 인한 뇌출혈의 발생위험을 실마리정보 검색 연구, 체계적 문헌고찰 연구, 환자-교차연구를 적용하여 평가하는 것이다. 이를 위한 세부연구목표는 다음과 같다.

- 1) 우리나라 의약품부작용보고원시자료(KIDS-Korea Adverse Event Reporting System database, KIDS-KD)를 이용하여 항우울제와 출혈, 위장관계 출혈, 뇌출혈 발생에 관련된 실마리정보를 검색한다.
- 2) 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통해 그 동안 축적된 항우울제와 뇌출혈 발생과의 관계를 확인한 연구를 종합·평가·분석하여 비교 평가한다.
- 3) 건강보험심사평가원 요양급여비용 심사청구자료(이하 심평원 청구자료)를 이용한 환자-교차연구를 통해 항우울제의 사용여부에 따라 뇌출혈 발생여부를 비교 평가한다.

2. 연구방법

2.1 실마리정보 검색 연구

2.1.1 연구자료

실마리정보 검색 연구는 1988년 12월 1일부터 2017년 12월 31일까지 KIDS-KD자료를 이용하였다. 우리나라는 1988년 자발적부작용보고제도가 처음 시행되었으며 의약전문가, 제조업자, 환자 등으로부터 보고받고 전산시스템을 통하여 관리하는 시스템이 존재한다. 이 시스템은 한국의약품안전관리원의 시판 전 임상시험에서 파악하지 못한 약물유해사례의 탐지를 위해 구축된 자료이다. KIDS-KD는 환자의 기본정보, 약물 성분 및 투여정보, 약물유해사례 정보, 보고자 정보, 인과성평가 등의 정보를 담고 있다.

약물유해사례는 WHO의 부작용모니터링 협력기관인 오프살라 모니터링 센터(WHO-Uppsala Monitoring Centre, WHO-UMC)에서 개발한 의약품 유해반응 용어 국제 표준 분류체계인 World Health Organization-Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) 코드로 입력되어 있다. KIDS-KD에서 WHO-ART 코드는 우선순위용어(Preferred Term, PT)와 하위포함용어(Included Term, IT)로 입력되어 있다. 약물명은 세계보건기구 해부학적 치료학적 화학적 분류(Anatomical Therapeutic Chemical code, ATC code)로 입력되어 있다. 인과성평가 정보는 WHO의 인과성 평가 방법인 시간적 선후관계, 약물의 재투여 및 중단 여부, 약물 이외의 다른 원인, 이미 알려진 정보 등을 기준으로 평가한다

[36]. 평가 결과는 확실함, 상당히 확실함, 가능함, 가능성 적음, 평가 곤란, 평가 불가로 분류되어 있다.

2.1.2. 연구설계 및 연구대상 정의

데이터마이닝 기법을 적용하여 항우울제의 출혈, 주요 출혈, 위장관계 출혈, 뇌출혈과 관련된 약물유해반응 실마리정보를 검출하였다.

연구대상약물은 항우울제로 정의하였으며, 항우울제의 약효군은 TCAs, SSRIs, SNRIs, Others로 분류하였다(Table 2). 또한 항우울제로 인한 약물유해사례일 가능성이 높은 보고만을 추출하기 위해 인과성 평가에서 가능함 이상인 보고만을 선정하였다.

Table 2. Classification of antidepressants in signal detection

| Classification | Generic name |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TCAs | Amitriptyline, clomipramine, dothiepin, doxepin, imipramine, maprotiline, nortriptyline |
| SSRIs | Citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline |
| SNRIs | Desvenlafaxine, duloxetine, milnacipran, venlafaxine |
| Others | Amoxapine, bupropion, hyperici herba, mianserin, mirtazapine, moclobemide, nefazodone, tianeptine, trazodone, vortioxetine |

2.1.3. 결과변수 정의

본 연구에서는 약물유해사례를 정의하는 기본적인 용어인 우선순위용어로 입력된 자료를 이용하였다. 결과변수는 출혈, 주요 출혈, 위장관계 출혈, 뇌출혈로 정의한다. 출혈은 주요 출혈을 포함하고 있으며, 주요 출혈은 위장관계 출혈과 뇌출혈로 구분하여 정의하였다(Table 3).

Table 3. WHO-ART codes for total bleeding, major bleeding, gastrointestinal bleeding and brain hemorrhage

| Outcomes | Adverse events (WHO-ART No.) |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Total bleeding | |
| 1.1. Major bleeding | |
| 1.1.1. Gastrointestinal bleeding | Hemorrhagic duodenal ulcer (276), hemorrhagic gastric ulcer (288), hemorrhagic perforated gastric ulcer (289), hemorrhagic gastritis (292), gastrointestinal hemorrhage (294), hematemesis (297), melena (306), hemorrhagic esophageal ulceration (312), hemorrhagic peptic ulcer (316), hemorrhagic perforated peptic ulcer (317), hemorrhagic perforated duodenal ulcer (763), rectal hemorrhage (1014), hemorrhagic colitis (1180), intra-abdominal hemorrhage (1419) |
| 1.1.2. Brain hemorrhage | Cerebral hemorrhage (444), subarachnoid hemorrhage (463), intracranial hemorrhage (1068), cerebellar hemorrhage (1570), brain stem hemorrhage (1571), stroke hemorrhage (1989), brain hemorrhage (2152) |

1.2. Others

Hemarthrosis (70), retinal hemorrhage (252), hemorrhage nos (452), purpura (459), purpuric rash (462), epistaxis (515), hemoptysis (516), pulmonary hemorrhage (534), respiratory tract hemorrhage (538), hemoperitoneum (588), cystitis hemorrhagic (600), hematuria (604), intermenstrual bleeding (651), menorrhagia (656), withdrawal bleeding (658), uterine hemorrhage (666), vaginal hemorrhage (668), adrenal hemorrhage (759), hemorrhage in anterior chamber of eye (926), gingival bleeding (930), eye hemorrhage (1004), hepatic hemorrhage (1085), hemorrhage in pregnancy (1135), hemopericardium (1143), muscle hemorrhage (1193), hemorrhagic dermatitis (1202), conjunctival hemorrhage (1211) retroperitoneal hemorrhage (1214), thrombocytopenic purpura (1348), hematoma (1353), postmenopausal bleeding (1499), splinter hemorrhages (1553), penile hemorrhage (1744), postoperative hemorrhage (1747), injection site bleeding (1752), vitreous hemorrhage (1757), application site bleeding (2033), coronary atheroma hemorrhage (2049), fetal hemorrhage (2134) hemorrhagic anemia (2151), hemorrhagic ascites (2194)

WHO-ART = WHO-adverse reaction terminology, NOS = not otherwise specified.

2.1.4. 통계분석

데이터마이닝 분석은 불균형분석(disproportionality analysis)을 기반으로 수행할 수 있다. 불균형분석은 특정약물과 유해사례의 조합이 보고된 빈도를 데이터베이스의 다른 약물유해사례 조합의 빈도와 비교하여 특정약물과 유해사례간의 관련성을 측정하는 분석방법이다 [37]. 불균형분석을 수행하기 위하여 특정 항우울제 약물과 비교대상약물인 다른 모든 항우울제를 행으로 구분하고, 결과변수와 그 외의 다른 모든 유해사례를 열로 구분한 분할표를 작성하였다(Table 4).

Table 4. A 2x2 contingency table for disproportionality analysis calculation

| | Specific AE | All other AEs |
|----------------------------------|-------------|---------------|
| TCAs or SSRIs or SNRIs or Others | A | B |
| Other antidepressants | C | D |

AE, Adverse event

본 연구는 항우울제와 관련된 전체 KIDS-KD자료를 이용하여 항우울제 약효군별 및 성분별 유해사례 빈도와 보고오즈비 (Reporting Odds Ratio, ROR) 및 95% 신뢰구간을 추정하였다. 보고오즈비는 특정약물에서 특정 유해사례가 발생할 오즈와 다른 약물에서 특정 유해사례가 발생할 오즈와 비교하는 것이다 [38]. 이 지표는 다른 불균형분석 지표보다 비뚤림을 적게 받는 장점을 갖고 있다. 보고오즈비와 95% 신뢰구간을 산출하는 공식은 아래와 같다.

$$ROR = \frac{P(AE | Drug) / P(\overline{AE} | Drug)}{P(AE | \overline{Drug}) / P(\overline{AE} | \overline{Drug})} = \frac{A/B}{C/D}$$

95% confidence interval =

$$\exp(\ln ROR \pm 1.96 * \sqrt{(\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D})})$$

노인 환자는 다른 인구집단에 비해 약물대사의 감소, 약동학적 및 약리학적인 변화, 동반질환의 증가로 인한 약물간 상호작용의 증가와 약물-질병 상호작용의 증가, 낮은 투약순응도와 지속성으로 인해 약물유해반응을 확인하는 것이 중요하다. 따라서 본 연구는 기존분석의 선정기준을 만족하는 대상 중 60세 이상의 노인 환자를 추출하여 약물유해반응의 분율, 보고오즈비와 95% 신뢰구간을 산출하였다.

데이터베이스 구축 및 통계분석은 SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC)를 이용하여 수행되었다.

2.2 체계적 문헌고찰 연구

본 연구는 약물유해반응에 초점을 둔 체계적 문헌고찰에서 포함되어야 할 항목들을 정리한 표준화된 가이드라인인 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) harm checklist를 준수하여 수행하였다 [39].

2.2.1. 검색전략

문헌검색은 Medline/PubMed, EMBASE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), PsycINFO 데이터베이스를 이용하였다. 항우울제와 관련된 거의 모든 기존연구는 SSRIs를 기준으로 시행된 연구이기 때문에, 연구대상 약물군을 SSRIs로 정의하였고, 비교군을 항우울제 미사용군(nonuse) 및 다른 항우울제(Non-SSRIs)로 정의하였다. 핵심어는 2019년 1월 PICOT-SD 원칙을 기준으로 항우울제(“antidepressants”, “TCAs”, “SSRIs”, “SNRIs”, “non-SSRIs”, “serotonin reuptake inhibitor”, “serotonin antagonist and reuptake inhibitor”, “selective serotonin reuptake enhancer”, “tetracyclic antidepressant”, “dopamine norepinephrine reuptake inhibitors”, “norepinephrine dopamine reuptake inhibitors”, “serotonin modulator and stimulator”), 뇌출혈(“brain hemorrhage”, “intracranial hemorrhage”, “subarachnoid hemorrhage”, “hemorrhagic stroke”) 단어들을 조합하였다(Table 5, Supplementary Table 1). 문헌 검색시 언어 제한은 두지 않았다.

Table 5. Searching keywords based on PICOT-SD

| | |
|------------------|----------------------------------------------------|
| Population (P) | Antidepressants users |
| Intervention (I) | Using Selective Serotonin reuptake inhibitor |
| Comparison (C) | Non-user / other antidepressants use |
| Outcome (O) | Brain hemorrhage |
| Time (T) | Study since 1980s |
| Setting (S) | Population based setting or hospital based setting |
| Design (D) | Observational study |

2.2.2. 문헌선정

문헌선정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 연구자가 독립적으로 시행하였다. 1차 문헌선정은 제목과 초록을 보고 본 연구의 연구주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌들을 제외하였다. 2차 문헌선택은 전문(full-text)을 검토하여 연구대상 기준에 맞는 문헌을 최종적으로 선정하였다. 의견 불일치가 있을 경우 두 명의 연구자가 재검토하여 결정하였다. 항우울제와 뇌출혈 발생을 주 연구결과가 아닌 이차 결과로 본 연구도 있기 때문에, 기존의 비슷한 주제의 체계적 문헌고찰 연구를 확인하여 문헌을 추가하였다.

2.2.3. 자료추출

선정된 문헌은 연구방법에 따라 환자-대조군연구와 코호트연구로 분류하여 자료추출을 시행하였다. 자료추출의 공통 내용은 저자, 논문 출판 연도, 자료원(청구자료, 처방자료 등), 연구설계방법, 연구기간, 연구대상 수, 결과변수의 정의, 약물 노출 정의, 짝짓기 변수, 보정 변수 및 분석 방법이다. 환자-대조군연구는 환자군과 대조군의 대상수, 조대응위험도 및 보정대응위험도(adjusted Odds Ratio, aOR)와 95% 신뢰구간을 추가로 수집하였다. 코호트연구의 경우, 노출군과 비노출군의 대상 수, 조상대위험도 및 보정상대위험도와 95% 신뢰구간을 추가로 수집하였다.

2.2.4. 항우울제 노출 정의

연구대상은 SSRIs고, 비교군은 항우울제 미사용군(nonuse) 및 다른 항우울제(Non-SSRIs)로 정의로 정의하였다. Non-SSRIs군은 TCAs와 Others로 구분하였다. TCAs는 amitriptyline, amoxapine, desipramine, dosulepin, imipramine, iprindole, clomipramine, lofepramine, nortriptyline, doxepin, dothiepin, trimipramine, maprotiline 등의 약물이 포함되었다. Others는 SSRIs와 TCAs를 제외한 다른 항우울제로 정의하였으며, bupropion, duloxetine, mianserin, mirtazapine, moclobemide, nefazodone, phenelzine, tranylcypromine, trazodone, venlafaxine 등의 약물이 포함되었다.

2.2.5. 선정된 문헌의 비뚤림 위험 평가

본 연구는 개별 문헌에서 비뚤림을 평가하기 위하여 Risk of Bias in Nonrandomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) tool을 이용하였다 [40]. ROBINS-I는 관찰연구의 비뚤림을 평가하기 위해 고안된 도구로 7가지 항목으로 구분되어 있다. ROBINS-I의 항목은 다음과 같다.

- 1) 교란변수로 인한 비뚤림
- 2) 연구대상자 선정으로 인한 비뚤림
- 3) 중재 분류로 인한 비뚤림
- 4) 중재 편차로 인한 비뚤림
- 5) 결측치로 인한 비뚤림
- 6) 결과변수 측정으로 인한 비뚤림
- 7) 선택적인 보고 결과로 인한 비뚤림

2.2.6. 통계분석

최종 선정된 문헌의 자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 수행하였으며, 양적 분석이 불가능한 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다.

항우울제 항우울제 미사용군(nonuse) 및 다른 항우울제(Non-SSRIs)를 비교군으로 두었을 때 SSRIs와 뇌출혈의 관련성을 평가하였다. 개별 문헌에서 대응위험도 혹은 상대위험도와 95% 신뢰구간을 직접 추출하였다. 위험도가 제시되지 않은 문헌에 대해서는 노출변수와 결과변수 조합에서 나타날 수 있는 4가지 대상 수를 이용하여 조위험도와 95% 신뢰구간을 산출하였다. 메타분석은 무작위효과모형(random effect model)을 이용하여 통합된 대응위험도 혹은 상대위험도와 95% 신뢰구간을 추정하였다. 연구대상자 수, 출판년도, 자료원, 성별에 따른 민감도 분석을 실시하였다. 층화 분석에 따른 군산 이질성 확인은 메타회귀분석을 이용하였다. 문헌간 결과의 이질성을 평가하기 위해 Higgins I^2 test를 적용하였다. 출판 비뚤림을 평가하기 위하여 깔대기 그림(funnel plot)과 Eggers test를 적용하였다. 데이터베이스 구축 및 통계분석은 Microsoft Excel 2013과 STATA 15 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LP)를 이용하여 수행되었다.

2.3 환자-교차연구

2.3.1. 연구자료

본 연구에서는 건강보험심사평가원에 진료비 청구목적으로 구축된 자료를 이용하였다. 우리나라는 국가에서 운영하는 단일건강보험에 가입되어 있어 의료기관의 전산청구율이 99.9%에 이르기 때문에 심병원 청구자료를 통해 전국민의 의료이용에 대해 확인할 수 있다. 따라서 대표성이 높으며, 지속적인 추적조사가 가능하다는 장점이 있다.

심병원 청구자료는 수진자 정보, 진단명, 약물처방 및 조제내역, 의료기관의 입원 및 외래 이용내역 등의 정보를 담고 있다. 진단명은 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 제정한 국제질병분류체계 제 10차 개정판(International Classification of Disease 10th Revision Version, ICD-10)을 기반한 한국표준질병분류코드 6차 (Korean Classification of Disease 6th Revision Version, KCD-6)로 입력되어 있다. 약물처방자료는 일반명(성분, 용량, 제형), 처방경로, 처방일자, 총 처방일수에 대한 정보를 포함하고 있다 [41] (Table 6). 본 연구에서는 익명화된 식별정보를 통해 2009년 1월부터 2017년 7월까지 뇌출혈(ICD-10, I60-62)로 한 번 이상 진단받은 환자에 대한 심병원 청구자료 전체를 추출하여 분석에 활용하였다.

Table 6. Main information of the Korean Health Insurance Review and Assessment Service database

| Dataset | variables |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Table 20 (general specification) | patient ID (anonymized), billing statement identification code key (merging key, age, gender, major diagnosis, secondary diagnosis, days of care, date of admission, hospital arrival path way |
| Table 30 (healthcare services) | Billing statement identification code key (merging key), drug codes, daily dosages, days of supply, quantity of supply |
| Table 40 (diagnosis information) | Billing statement identification code key (merging key), indicator for major diagnosis, diagnostic code (KCD-6), department |
| Table 53 (outpatient prescriptions) | Billing statement identification code key (merging key), drug codes, daily dosages, days of supply, quantity of supply |

2.3.2 연구대상자 선정

항우울제 사용으로 인한 뇌출혈 발생을 검증하는데 우울증 환자는 환자간 변이가 크기 때문에 환자 자신이 스스로 자신의 대조군으로 작용하는 시간에 따라 변하지 않는(time-invariant) 성별, 연령과 같은 위험요인은 개별짜짓기(individual matching) 과정에서 저절로 통제되는 연구방법인 환자-교차연구설계를 적용하였다.

연구대상자 선정기준은 다음과 같다. 2009년 1월부터 2017년 7월까지 뇌출혈(ICD-10, I60-62)로 한 번 이상 입원하거나 응급실을 방문한 성인환자를 확인하였다. 이전 연구들에 따르면 출혈성 뇌졸중에 대한 심평원 진단명의 정확도는 민감도와 특이도 모두 90% 이상인 것으로 나타났으며 본 연구에서는 입원하거나 응급실 방문건만을 포함하였기 때문에 신뢰도가 더 높을 수 있다 [42].

제외기준은 다음과 같다. 연구기간 첫 해인 2009년은 관찰기간으로 하여 뇌출혈 유병환자와 2009년에 허혈성 뇌졸중(ICD-10, I63-69)을 진단받은 환자, 뇌손상(ICD-10, S00-09)으로 1번 이상 진단받은 환자, 뇌출혈 발생일 이전 관찰기간(index period)안에 항우울제를 처방받지 않은 환자를 제외하였다 [43]. 또한 약물의 용량-반응관계를 확인하기 위해 일일상용량(Defined Daily Dose, DDD)이 약물안내서에 제시된 최대치 이상을 가지고 있는 환자는 이상치로 판단하여 제외하였다.

2.3.3 위험기간과 대조기간의 선정

환자 자신이 대조군이 되는 환자-교차연구를 설계하기 위하여 연구대상에서 위험기간 1개(hazard period)와 대조기간 4개(control period 1-4)를 설정하여 1:4 개별짝짓기(individual matching)를 하여 위험기간과 대조기간의 노출빈도를 비교 분석하였다. 뇌출혈 발생일을 위험기간의 기준시점(index date)으로 정의하였다. 위험기간과 대조기간 사이에 잔류효과(carryover effect)를 최소화하기 위해 항우울제의 처방일수를 확인하였고, 항우울제 처방의 99%가 90일 이하로 처방하였기 때문에 90일의 휴약기간(washout period)로 설정하였다. 위험기간과, 대조기간은 각각 14일로 정의하였다 [28, 44] (Figure 1).

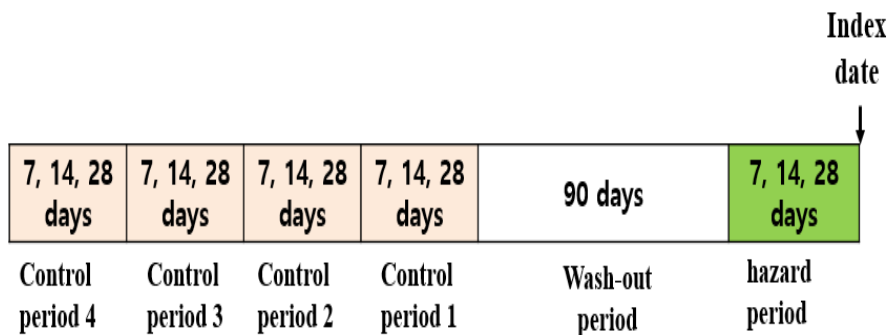


Figure 1. Definition of hazard period and control periods in case-crossover study.

2.3.4 항우울제의 노출 측정

연구에 포함된 항우울제는 실마리검색 연구와 같이 TCAs, SSRIs, SNRIs, Others로 구분하였다. 항우울제의 사용여부는 심평원 약가파일, 세계보건기구 해부학적 치료학적 화학적 분류(WHO Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATC) 분류체계를 활용하여 항우울제 보험코드를 확인하였다. 각 위험기간과 대조기간에 항우울제가 노출여부를 파악하였다. 항우울제 뇌출혈 위험도는 각 약효군에 따라 다르지만, 각각의 약물들에도 세로토닌 재흡수 억제 정도가 다르기 때문에 항우울제 약효군별 및 각 성분별 분석을 시행하였다.

해리상수를 이용하여(dissociation constant, K_d) 항우울제를 세로토닌 재흡수 억제 정도에 따라 3군으로 분류하였다[26, 28, 30, 35] (Table 7). 분류기준은 다음과 같다.

- 1) $K_d < 1 \text{ nmol/L}$: 높은 세로토닌 재흡수 억제군
- 2) $1 \leq K_d \leq 10 \text{ nmol/L}$: 중간 세로토닌 재흡수 억제군
- 3) $10 \text{ nmol/L} < K_d$: 낮은 세로토닌 재흡수 억제군

Table 7. Characteristics of oral antidepressant drugs

| Characteristics | ATC code | Defined Daily Dose (mg) | Serotonin transporter | |
|-----------------|----------|----------------------------|-----------------------------|--------------------|
| | | | K _d [*] | Group [†] |
| TCAs | | | | |
| Amitriptyline | N06AA09 | 75 | 4.3 | intermediate |
| Clomipramine | N06AA04 | 100 | 0.28 | high |
| Dothiepin | N06AA16 | 150 | 8.6 | intermediate |
| Doxepin | N06AA12 | 100 | 68 | low |
| Imipramine | N06AA02 | 100 | 1.4 | intermediate |
| Maprotiline | N06AA21 | 100 | 5800 | low |
| Nortriptyline | N06AA10 | 75 | 18 | low |
| SSRIs | | | | |
| Citalopram | N06AB04 | 20 | 1.16 | intermediate |
| Escitalopram | N06AB10 | 10 | 1.1 | intermediate |
| Fluoxetine | N06AB03 | 20 | 0.81 | high |
| Fluvoxamine | N06AB08 | 100 | 2.2 | intermediate |
| Paroxetine | N06AB05 | 20 | 0.13 | high |
| Sertraline | N06AB06 | 50 | 0.29 | high |
| SNRIs | | | | |
| Desvenlafaxine | N06AX23 | 50 | 40.2 | low |
| Duloxetine | N06AX21 | 60 | 0.07 | high |
| Milnacipran | N06AX17 | 100 | 8.44 | intermediate |
| Venlafaxine | N06AX16 | 100 | 8.9 | intermediate |
| Others | | | | |
| Amoxapine | N06AA17 | 150 | 58 | low |
| Bupropion | N06AX12 | 300 | 9100 | low |
| Hyperici herba | N06AX25 | 500 | >10,000 | low |
| Mianserin | N06AX03 | 60 | 4000 | low |
| Mirtazapine | N06AX11 | 30 | > 100000 | low |
| Moclobemide | N06AG02 | 300 | > 100000 | low |
| Nefazodone | N06AX06 | 400 | 200 | low |
| Tianeptine | N06AX14 | 37.5 | >10,000 | low |
| Trazodone | N06AX05 | 300 | 160 | low |
| Vortioxetine | N06AX26 | 10 | 1.6 | intermediate |

^{*} dissociation constant; [†] high: <1 nmol/liter, intermediate: 1–10 nmol/liter, low

K_d: >10 nmol/liter.

2.3.5 교란변수 정의 및 분석모델 구축

일차결과변수의 위험요인으로 생활습관 관련, 동반질환, 병용약물 등을 교란변수로서 고려하였다. 환자 자신이 스스로의 대조군이 되는 환자-교차연구에서 시간이 지남에 따라 노출 수준이 변하지 않는 성별, 연령, 만성 동반질환(고혈압, 당뇨병), 생활습관 관련(음주, 흡연, 신체활동, 비만도), 유전자 요인(Apolipoprotein E allele) 등의 위험요인은 짝짓기를 통하여 통제하였다 [45].

약물사용은 시간에 따라서 노출 수준이 변화할 수 있는 위험요인이므로 항정신병 약물, 항혈전제, 당뇨병 치료제, 이뇨제, 항고혈압제(베타차단제, 칼슘이온채널 차단제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신-II 수용체 차단제), 지질저하제, 비스테로이드성 항염제의 사용을 잠재적 교란변수로 포함하였다[28]. 교란변수 대상 약물과 노출변수인 항우울제 사용과의 관련성을 확인하기 위해 맥네머검정을 수행하였으며, 유의수준 0.1에서 통계적으로 유의한 변수만 모델에 포함하였다. 또한 잠재적 교란변수와 일차결과변수인 뇌출혈 발생위험과의 연관성을 파악하기 위해 우도비검정을 시행하였으며, 유의수준 0.1에서 통계적으로 유의한 변수만 모델에 포함하였다. 그 결과 5개의 약물군이 통계적으로 유의하였고, 당뇨병 치료제만이 유의하지 않아 최종모델에서 제외되었다. 항우울제 사용에 의한 뇌출혈 발생위험의 분석을 위한 최종모델은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} Y = a_0 + a_1 X_{Antipsychotics} + a_2 X_{Antithrombotic\ agents} \\ + a_3 X_{Antihypertensives} + a_4 X_{Lipidmodifying\ agents} \\ + a_5 X_{Nonsteroidal\ anti-inflammatory\ drugs} \end{aligned}$$

2.3.6 통계분석

연구대상의 연령, 성별, 찰슨동반질환지표(Charlson Comorbidity Index, CCI) (Table 8), 뇌출혈 유형, 병용약물에 따른 환자수와 분율을 파악하였다. CCI는 Quan 등에 의해 청구자료에 적용 가능하도록 30여년전에 개발된 알고리즘에 현대 사회의 특성에 맞추어 만성질환 관리, 의료기술과 치료의 향상으로 CCI의 가중치를 갱신한 것을 사용하였다 [46]. 환자 개개인의 이전 1년 간의 입원 및 외래주 진단명 및 부진단 상병코드를 추출, 가중치 부여하여 계산하였다. 연령 분포는 20세 간격으로 제시하였다. 환자의 특성에 따라 위험기간과 대조기간에서의 항우울제 사용여부 및 사용양상에 따른 뇌출혈 발생위험을 분석하였다.

항우울제의 약효군, 약물상용량, 세로토닌 재흡수 억제 정도에 따라 위험기간과 대조기간에서의 항우울제 사용여부 및 사용양상에 따른 뇌출혈 발생위험을 분석하였다.

위험기간과 대조기간을 7일, 28일로 적용하여 민감도 분석을 수행하였다(Figure 1). 항우울제를 복용한 환자의 민감도를 높이기 위해 관찰기간(index period)동안 2번 이상 병원에 방문하여 항우울제를 처방받은 환자만을 추출하여 분석하였다 [28, 47]. 항우울제의 노출과 뇌출혈 발생의 심층적인 인과성 평가를 위해 위장관계 출혈로 인한 입원 또는 응급실 방문한 환자만을 추출하여 분석을 수행하였다 [18, 48–51] (Table 8).

Table 8. ICD-10 codes for Charlson Comorbidity Index, gastrointestinal bleeding and other bleeding

| Outcomes | ICD-10 diagnosis code |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Charlson Comorbidity Index | <p>Weight 1: Chronic pulmonary disease (I27.8, I27.9, J40.x–J47.x, J60.x–J67.x, J68.4, J70.1, J70.3), Rheumatologic disease (M05.x, M06.x, M31.5, M32.x–M34.x, M35.1, M35.3, M36.0), Diabetes with chronic complications (E10.2–E10.5, E10.7, E11.2–E11.5, E11.7, E12.2–E12.5, E12.7, E13.2–E13.5, E13.7, E14.2–E14.5, E14.7), Renal disease (N18.x, N19.x, N25.0, Z49.0–Z49.2, Z94.0, Z99.2)</p> <p>Weight 2: Congestive heart failure (I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5–I42.9, I43.x, I50.x, P29.0), Dementia (F00.x–F03.x, F05.1, G30.x, G31.1), Mild liver disease (B18.x, K70.0–K70.3, K70.9, K71.3–K71.5, K71.7, K73.x, K74.x, K76.0, K76.2–K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4), Hemiplegia or paraplegia (G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G81.x, G82.x, G83.0–G83.4, G83.9), Any malignancy, including lymphoma and leukemia (C00.x–C26.x, C30.x–C34.x, C37.x–C41.x, C43.x, C45.x–C58.x, C60.x–C76.x, C81.x–C85.x, C88.x, C90.x–C97.x)</p> <p>Weight 4: Moderate or severe liver disease (I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7), AIDS/HIV (B20.x–B22.x, B24.x)</p> <p>Weight 6: Metastatic solid tumor (C77.x–C80.x)</p> |

| | |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gastrointestinal bleeding | K22.11, K25.0, K25.2, K25.4, K25.6, K26.0, K26.2, K26.4, K26.6, K27.0, K27.2, K27.4, K27.6, K28.0, K28.2, K28.4, K28.6, K29.01, K29.21, K29.31, K29.41, K29.51, K29.61, K29.71, K29.81, K29.91, K31.811, K31.82, K55.21, K57.11, K57.13, K57.31, K57.33, K62.5, K63.81, K92.0, K92.1, K92.2 |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

또한 환자-교차연구는 노출변수인 항우울제의 시간적 경향성을 떨 수 있는데, 이 경우 위험도가 과잉추정이 될 가능성이 있다. 이에 2011년 Wang 등은 노출변수의 시간적 경향을 보정하여 미래의 환자군을 대조군으로 적용한 기법인 환자-환자시간대조군연구(case-case-time-control study)를 개발하였다. 본 연구대상자에서 calendar date 기준과 뇌출혈발생 기준으로 항우울제 노출의 시간적 경향을 확인하고, 환자-환자시간대조군연구를 적용하여 항우울제 약효군별 뇌출혈에 대한 발생 위험도를 확인하였다. 노출의 시간적 경향성은 2009년 1월 1일 및 뇌출혈 발생일로부터 일주일 단위로 항우울제에 노출된 환자의 분율을 확인하였다 [52]. 짝짓기 변수는 나이, 성, permissible lag time을 두어 짝짓기를 수행하였다. 관찰기간 이전 1년동안에서 항우울제를 복용하지 않은 환자를 신규 치료군(incident users)으로 정의하고 그렇지 않은 환자를 기존 치료군(prevalent users)으로 정의하여, 새롭게 항우울제를 처방받은 환자군에서의 위험도를 확인하였다.

환자-교차연구와 환자-환자시간대조군연구의 통계분석방법으로 조건부로지스틱회귀분석(conditional logistic regression)을 적용하여 각 분석에서 대응위험도와 95% 신뢰구간을 산출하였다.

데이터베이스 구축 및 통계분석은 SAS Enterprise Guide version 6.1(SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)을 이용하여 수행되었다.

2.4 연구윤리

본 연구는 한국의약품안전관리원의 자발적부작용신고자료를 수집 및 보관하고 있는 정보와 심평원에서 보험청구내역 심사를 목적으로 수집 및 보관하고 있는 진료정보를 이용하여 수행되었다. 이 두 자료는 공개적으로 이용 가능하다. 또한 한국의약품안전관리원과 심평원에서 연구자에게 제공하는 자료는 개인식별정보를 제거한 익명화된 형태로 추출·가공되어 제공되며, 연구진은 연구대상자를 식별할 수 없는 자료를 분석하게 된다. 이에 본 연구는 서울대학교 병원/서울대학교 의과대학 연구윤리심의위원회로부터 심의를 면제받았다(IRB No.: E-1802-072-922).

3. 연구결과

3.1 실마리정보 검색 연구

3.1.1 항우울제 약물유해반응 보고 수

1988년부터 2017년까지 보고된 항우울제의 약물유해반응은 총 36,102건 이었다. SSRIs와 관련된 약물유해반응은 10,063건 (27.87%)으로 가장 많이 보고되었으며, TCAs와 관련된 약물유해반응은 9,292건으로 25.74%를 차지하였다. Others와 SNRIs에서는 각각 9,086건(25.17%)과 7,661건(21.22%)이 보고되었다(Table 9).

Table 9. Total number of adverse drug reaction by therapeutic class using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017

| Therapeutic class | Number | % |
|-------------------|--------|--------|
| TCAs | 9,292 | 25.74 |
| SSRIs | 10,063 | 27.87 |
| SNRIs | 7,661 | 21.22 |
| Others | 9,086 | 25.17 |
| Total | 36,102 | 100.00 |

3.1.2 전연령에서 항우울제와 출혈, 주요 출혈, 위장관계 출혈, 뇌출혈의 실마리정보 검색

1988년부터 2017년까지 전체 연령에서 항우울제의 출혈, 주요 출혈, 위장관계 출혈 그리고 뇌출혈의 실마리정보 검색을 실시하였다. 출혈, 주요 출혈, 위장관계 출혈에서 공통적으로 약효군에서는 TCAs가, 약물에서는 imipramine, fluvoxamine, vortioxetine이 실마리정보로 검출되었다. 뇌출혈에서는 imipramine만 실마리정보로 검출되었다.

출혈과 관련된 약물유해반응은 총 361건이 보고되었다. 약효군 별로 확인하면 TCAs가 114건으로 가장 많았으며, 보고오즈비 또한 1.34(95% CI 1.07-1.67) 유의하게 높은 것을 확인하였다. 약물군 별로 확인한 결과 실마리정보로 검출된 약물의 약물유해반응 건수와 보고오즈비는 각각 imipramine 16건과 3.44(95% CI 2.07-5.73), fluvoxamine 8건과 2.08(95% CI 1.03-4.22), vortioxetine 5건과 2.55(95% CI 1.04-6.23)이었다(Table 10).

주요 출혈과 관련된 약물유해반응은 총 114건이 보고되었다. 약효군 별로 확인하면 TCAs가 49건으로 가장 많았으며, 보고오즈비 또한 2.18(95% CI 1.50-3.16) 유의하게 높은 것을 확인하였다. 약물군 별로 확인한 결과 약물유해반응 건수와 보고오즈비는 각각 imipramine 12건과 8.72(95% CI 4.76-15.97), fluvoxamine 4건과 3.33(95% CI 1.22-9.07), vortioxetine 3건과 4.89(95% CI 1.54-15.51)로 유의하게 높았다(Table 11).

위장관계 출혈의 경우 총 62건이 보고되었다. 약효군 별로 확인하면 TCAs가 29건으로 가장 많았으며, Others 17건, SSRIs 13건, SNRIs 3건 순이었다. 실마리정보는 TCAs에서 2.54 (95% CI

1.54-4.19) 약물군 별로 확인한 결과 약물유해반응 건수와 보고오즈비는 각각 amitriptyline 17건과 1.79(95% CI 1.02-3.12), imipramine 9건과 12.53(95% CI 6.14-25.54), fluvoxamine 4건과 6.32(95% CI 2.28-17.50), tianeptine 7건과 2.21(95% CI 1.01-4.87), vortioxetine 3건과 9.20(95% CI 2.86-29.61)으로 유의하게 높았다(Table 12).

뇌출혈과 관련된 약물유해반응은 총 52건이 보고되었다. 약효군 별로 실미리정보로 검출된 약물유해반응 건수와 보고오즈비는 TCAs로 각각 20건, 1.81(95% CI 1.03-3.16)이었다. 약물에서는 imipramine만 3건과 4.46(95% CI 1.39-14.36)으로 유의하게 높았다(Table 13).

Table 10. Reporting odds ratio with total bleeding by therapeutic class and generic name using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017

| Class | Drug | N | % | ROR | 95% CI |
|--------|---------------|-----|--------|------|------------|
| TCAs | | 114 | 31.58 | 1.34 | 1.07-1.67 |
| | Amitriptyline | 72 | 19.94 | 1.18 | 0.91-1.53 |
| | Imipramine | 16 | 4.43 | 3.44 | 2.07-5.73 |
| | Nortriptyline | 26 | 7.20 | 1.13 | 0.76-1.69 |
| SSRIs | | 111 | 30.75 | 1.15 | 0.92-1.44 |
| | Escitalopram | 56 | 15.51 | 1.08 | 0.81-1.44 |
| | Fluoxetine | 16 | 4.43 | 1.39 | 0.84-2.31 |
| | Fluvoxamine | 8 | 2.22 | 2.08 | 1.03-4.22 |
| | Paroxetine | 19 | 5.26 | 0.99 | 0.69-1.57 |
| | Sertraline | 12 | 3.32 | 0.94 | 0.52-1.67 |
| SNRIs | | 37 | 10.25 | 0.42 | 0.30-0.59 |
| | Duloxetine | 23 | 6.37 | 0.39 | 0.25-0.59 |
| | Milnacipran | 7 | 1.94 | 0.82 | 0.39-1.73 |
| | Venlafaxine | 7 | 1.94 | 0.54 | 0.25-1.13 |
| Others | | 99 | 27.42 | 1.12 | 0.89-1.42 |
| | Amoxapine | 1 | 0.28 | 1.52 | 0.21-11.02 |
| | Bupropion | 9 | 2.49 | 0.84 | 0.43-1.64 |
| | Mirtazapine | 19 | 5.26 | 0.71 | 0.45-1.13 |
| | Tianeptine | 25 | 6.93 | 1.30 | 0.86-1.95 |
| | Trazodone | 40 | 11.08 | 1.30 | 0.94-1.81 |
| | Vortioxetine | 5 | 1.39 | 2.55 | 1.04-6.23 |
| Total | | 361 | 100.00 | | |

ROR, reporting odds ratio; CI, confidence interval.

Table 11. Reporting odds ratio with major bleeding by therapeutic class and generic name using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017

| Class | Drug | N | % | ROR | 95% CI |
|--------|---------------|-----|--------|------|------------|
| TCAs | | 49 | 42.98 | 2.18 | 1.50-3.16 |
| | Amitriptyline | 27 | 23.68 | 1.47 | 0.95-2.26 |
| | Imipramine | 12 | 10.53 | 8.72 | 4.76-15.97 |
| | Nortriptyline | 10 | 8.77 | 1.40 | 0.73-2.69 |
| SSRIs | | 31 | 27.19 | 0.97 | 0.64-1.46 |
| | Escitalopram | 16 | 14.04 | 0.96 | 0.57-1.63 |
| | Fluoxetine | 4 | 3.51 | 1.09 | 0.40-2.96 |
| | Fluvoxamine | 4 | 3.51 | 3.33 | 1.22-9.07 |
| | Paroxetine | 4 | 3.51 | 0.65 | 0.24-1.75 |
| | Sertraline | 3 | 2.63 | 0.74 | 0.23-2.32 |
| SNRIs | | 7 | 6.14 | 0.24 | 0.11-0.52 |
| | Duloxetine | 6 | 5.26 | 0.32 | 0.14-0.72 |
| | Venlafaxine | 1 | 0.88 | 0.24 | 0.03-1.72 |
| Others | | 27 | 23.68 | 0.92 | 0.60-1.42 |
| | Bupropion | 4 | 3.51 | 1.20 | 0.44-3.26 |
| | Mirtazapine | 6 | 5.26 | 0.71 | 0.31-1.62 |
| | Tianeptine | 7 | 6.14 | 1.14 | 0.53-2.44 |
| | Trazodone | 7 | 6.14 | 0.68 | 0.32-1.46 |
| | Vortioxetine | 3 | 2.63 | 4.89 | 1.54-15.51 |
| Total | | 114 | 100.00 | | |

ROR, reporting odds ratio; CI, confidence interval.

Table 12. Reporting odds ratio with gastrointestinal bleeding by therapeutic class and generic name using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017

| Class | Drug | N | % | ROR | 95% CI |
|--------|---------------|----|--------|-------|------------|
| TCAs | | 29 | 46.77 | 2.54 | 1.54-4.19 |
| | Amitriptyline | 17 | 27.42 | 1.79 | 1.02-3.12 |
| | Imipramine | 9 | 14.52 | 12.53 | 6.14-25.54 |
| | Nortriptyline | 3 | 4.84 | 0.74 | 0.23-2.37 |
| SSRIs | | 13 | 20.9 | 0.69 | 0.39-1.27 |
| | Escitalopram | 7 | 11.29 | 0.75 | 0.34-1.65 |
| | Fluoxetine | 1 | 1.61 | 0.49 | 0.07-3.54 |
| | Fluvoxamine | 4 | 6.45 | 6.32 | 2.28-17.50 |
| | Sertraline | 1 | 1.61 | 0.45 | 0.06-3.22 |
| SNRIs | | 3 | 4.84 | 0.19 | 0.06-0.60 |
| | Duloxetine | 3 | 4.84 | 0.29 | 0.09-0.93 |
| Others | | 17 | 27.42 | 1.12 | 0.64-1.96 |
| | Bupropion | 2 | 3.23 | 1.10 | 0.27-4.50 |
| | Mirtazapine | 2 | 3.23 | 0.43 | 0.10-1.75 |
| | Tianeptine | 7 | 11.29 | 2.21 | 1.01-4.87 |
| | Trazodone | 3 | 4.84 | 0.53 | 0.17-1.69 |
| | Vortioxetine | 3 | 4.84 | 9.20 | 2.86-29.61 |
| Total | | 62 | 100.00 | | |

ROR, reporting odds ratio; CI, confidence interval.

Table 13. Reporting odds ratio with brain hemorrhage by therapeutic class and generic name using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017

| Class | Drug | N | % | ROR | 95% CI |
|--------|---------------|----|--------|------|------------|
| TCA | | 20 | 38.46 | 1.81 | 1.03-3.16 |
| | Amitriptyline | 10 | 19.23 | 1.12 | 0.56-2.24 |
| | Imipramine | 3 | 5.77 | 4.46 | 1.39-14.36 |
| | Nortriptyline | 7 | 13.46 | 2.27 | 1.02-5.05 |
| SSRI | | 18 | 34.62 | 1.37 | 0.77-2.43 |
| | Escitalopram | 9 | 19.31 | 1.23 | 0.60-2.53 |
| | Fluoxetine | 3 | 5.77 | 1.83 | 0.57-5.90 |
| | Paroxetine | 4 | 7.69 | 1.48 | 0.53-4.12 |
| | Sertraline | 2 | 3.85 | 1.09 | 0.26-4.48 |
| SNRI | | 4 | 7.69 | 0.31 | 0.11-0.86 |
| | Duloxetine | 3 | 5.77 | 0.35 | 0.11-1.13 |
| | Venlafaxine | 1 | 1.92 | 0.53 | 0.07-3.86 |
| Others | | 10 | 19.23 | 0.71 | 0.35-1.41 |
| | Bupropion | 2 | 3.85 | 1.32 | 0.32-5.43 |
| | Mirtazapine | 4 | 7.69 | 1.07 | 0.39-2.97 |
| | Trazodone | 4 | 7.69 | 0.87 | 0.31-2.41 |
| Total | | 52 | 100.00 | | |

ROR, reporting odds ratio; CI, confidence interval.

3.1.3 노인 환자에서 항우울제 약물유해반응 보고 수

1988년부터 2017년까지 보고된 항우울제의 약물유해반응 분포를 20세 간격으로 확인한 결과 출혈, 주요 출혈, 위장관계 출혈, 뇌출혈 모두 70% 이상이 60세 이상 환자에서 보고되었다(Figure 2). 따라서 60세 이상 노인 환자에서 항우울제와 출혈, 주요 출혈, 위장관계 출혈, 뇌출혈의 실마리정보를 검색하였다.

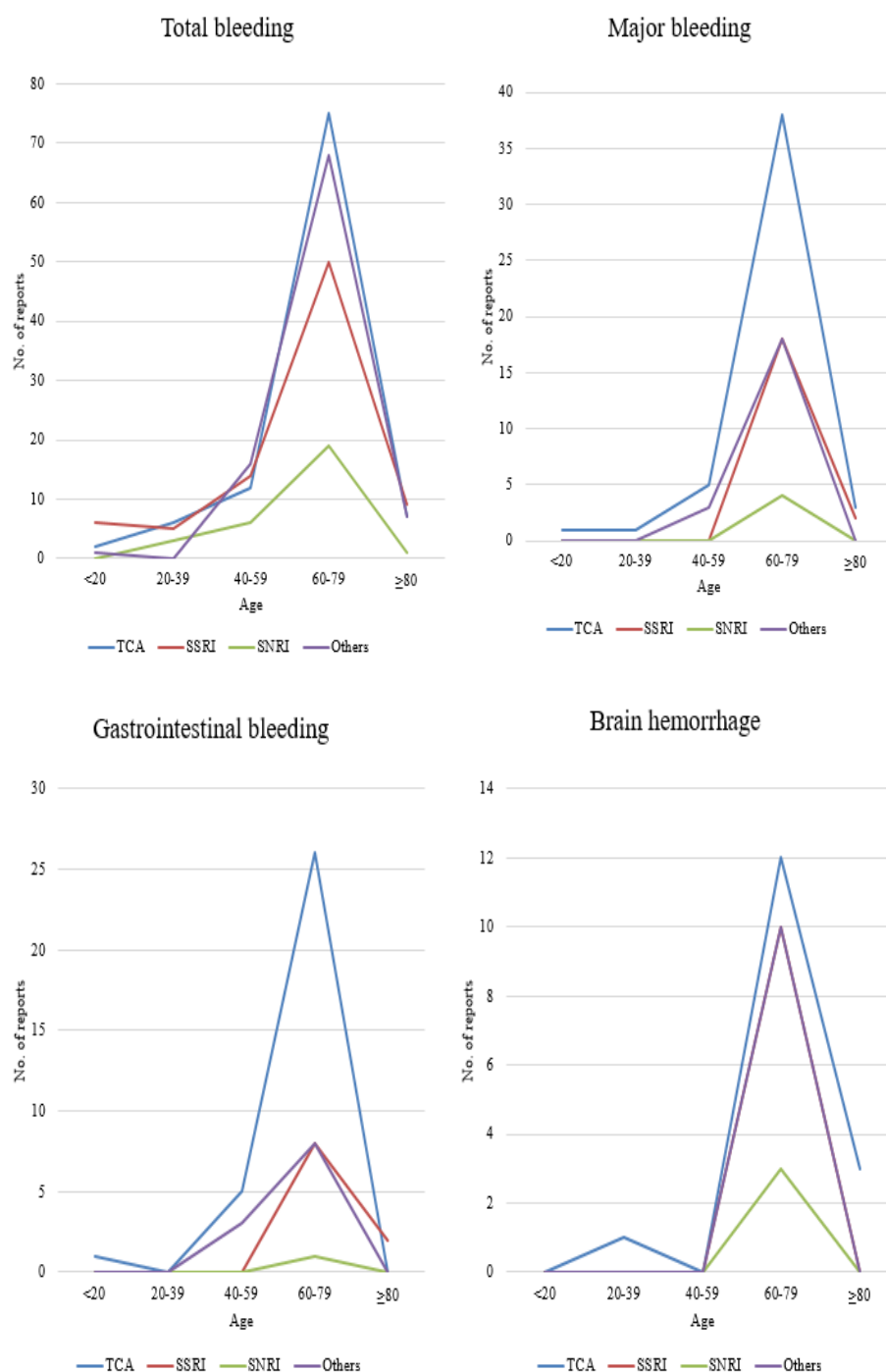


Figure 2. Number of bleeding, major bleeding, gastrointestinal bleeding, and brain hemorrhage by age group.

1988년부터 2017년까지 노인 환자에서 보고된 항우울제의 약물 유해반응은 총 16,517건 이었다. TCAs와 관련된 약물유해반응은 5,014건(30.36%)으로 가장 많이 보고되었으며, SSRIs와 관련된 약물유해반응은 3,872건으로 23.44%를 차지하였다. SNRIs와 Others에서는 각각 3,340건(20.22%)과 4,291건(25.98%)이 보고되었다(Table 14).

Table 14. Total number of adverse drug reaction by therapeutic class in patients aged 60 years and older using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017

| Therapeutic class | Number | % |
|-------------------|--------|--------|
| TCAs | 5,014 | 30.36 |
| SSRIs | 3,872 | 23.44 |
| SNRIs | 3,340 | 20.22 |
| Others | 4,291 | 25.98 |
| Total | 16,517 | 100.00 |

3.1.4 노인 환자에서 항우울제와 출혈, 주요 출혈, 위장관계 출혈, 뇌출혈의 실마리정보 검색

1988년부터 2017년까지 노인 환자에서 항우울제와 출혈, 주요 출혈, 위장관계 출혈, 뇌출혈의 실마리정보를 검색하였다. 출혈, 주요출혈, 뇌출혈에서 공통적으로 약효군에서는 TCAs가 실마리정보로 검출되었다. 약물에서는 imipramine, 그리고 전연령과는 달리 fluoxetine이 실마리정보로 검출되었다. 위장관계 출혈에서는 imipramine과 fluvoxamine이 실마리정보로 검출되었다.

항우울제의 출혈과 관련된 약물유해반응은 총 281건이 보고되었다. 약효군 별로 확인하면 TCAs가 101건으로 가장 많았으며, 보고오즈비 또한 1.29(95% CI 1.01–1.65) 유의하게 높은 것을 확인하였다. 약물군 별로 확인한 실마리정보로 검출된 약물의 약물유해반응 건수와 보고오즈비는 각각 imipramine 16건과 3.23(95% CI 1.92–5.42), fluoxetine 6건과 2.34(95% CI 1.03–5.34)이었다 (Table 15).

노인 환자에서 1988년부터 2017년까지 항우울제의 주요 출혈과 관련된 약물유해반응은 총 103건이 보고되었다. 약효군 별로 확인하면 TCAs가 48건으로 가장 많았으며, 보고오즈비 또한 2.09(95% CI 1.41–3.09) 유의하게 높은 것을 확인하였다. 약물군 별로 확인한 결과 약물유해반응 건수와 보고오즈비는 imipramine 12건과 7.19(95% CI 3.90–13.29), fluoxetine 4건과 4.41(95% CI 1.60–12.15)으로 유의하게 높았다 (Table 16).

노인 환자에서 1988년부터 2017년까지 항우울제의 위장관계 출혈과 관련된 약물유해반응은 총 52건이 보고되었다. 약효군 별로 확인하면 TCAs가 28건으로 가장 많았으며, 보고오즈비 또한

2.69(95% CI 1.56–4.64) 유의하게 높은 것을 확인하였다. 약물군 별로 확인한 실마리정보로 검출된 약물의 약물유해반응 건수와 보고오즈비는 imipramine 9건과 11.09(95% CI 5.36–22.95), fluvoxamine 3건과 5.42(95% CI 1.67–17.54)이었다(Table 17).

노인 환자에서 1988년부터 2017년까지 항우울제의 뇌출혈과 관련된 약물유해반응은 총 51건이 보고되었다. 또한 뇌출혈의 경우 전체환자에서 발생한 52건 중 51건이 노인 환자에서 보고되는 것을 확인하였다. 약효군 별로 확인하면 TCAs가 20건, SSRIs 16건으로 다른 항우울제에 비해 다빈도로 보고된 것을 확인할 수 있었다. Others는 10건, SNRIs는 3건이었다. 실마리정보는 모든 약효군에서 검출되지 않았다. 약물군 별로 확인한 결과 약물유해반응 건수와 보고오즈비는 imipramine 3건과 3.39(95% CI 1.05–10.95), fluoxetine 3건과 6.95(95% CI 2.14–22.60)으로 유의하게 높았다(Table 18).

Table 15. Reporting odds ratio with total bleeding in patients aged 60 years and older by therapeutic class and generic name using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017

| Class | Drug | N | % | ROR | 95% CI |
|--------|---------------|-----|--------|------|------------|
| TCAs | | 101 | 35.94 | 1.29 | 1.01-1.65 |
| | Amitriptyline | 57 | 20.28 | 0.99 | 0.74-1.32 |
| | Imipramine | 16 | 5.69 | 3.23 | 1.92-5.42 |
| | Nortriptyline | 28 | 9.96 | 1.37 | 0.92-2.03 |
| SSRIs | | 74 | 26.33 | 1.17 | 0.90-1.53 |
| | Escitalopram | 45 | 16.01 | 1.14 | 0.82-1.57 |
| | Fluoxetine | 6 | 2.14 | 2.34 | 1.03-5.34 |
| | Fluvoxamine | 5 | 1.78 | 1.60 | 0.65-3.92 |
| | Paroxetine | 10 | 3.56 | 0.78 | 0.42-1.48 |
| | Sertraline | 8 | 2.85 | 1.17 | 0.57-2.37 |
| SNRIs | | 25 | 8.90 | 0.38 | 0.25-0.57 |
| | Duloxetine | 13 | 4.63 | 0.27 | 0.16-0.47 |
| | Milnacipran | 7 | 2.49 | 1.24 | 0.58-2.65 |
| | Venlafaxine | 5 | 1.78 | 0.60 | 0.24-1.45 |
| Others | | 81 | 28.83 | 1.16 | 0.89-1.50 |
| | Amoxapine | 1 | 0.36 | 3.86 | 0.51-29.34 |
| | Bupropion | 6 | 2.14 | 1.25 | 0.55-2.84 |
| | Mirtazapine | 17 | 6.05 | 0.82 | 0.50-1.35 |
| | Tianeptine | 26 | 9.25 | 1.31 | 0.87-1.97 |
| | Trazodone | 28 | 9.96 | 1.18 | 0.79-1.75 |
| | Vortioxetine | 3 | 1.07 | 1.05 | 0.33-3.31 |
| Total | | 281 | 100.00 | | |

ROR, reporting odds ratio; CI, confidence interval.

Table 16. Reporting odds ratio with major bleeding in patients aged 60 years and older by therapeutic class and generic name using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017

| Class | Drug | N | % | ROR | 95% CI |
|--------|---------------|-----|--------|------|------------|
| TCAs | | 48 | 47.52 | 2.09 | 1.41-3.09 |
| | Amitriptyline | 25 | 24.75 | 1.28 | 0.81-2.01 |
| | Imipramine | 12 | 11.88 | 7.19 | 3.90-13.29 |
| | Nortriptyline | 11 | 10.89 | 1.51 | 0.80-2.82 |
| SSRIs | | 27 | 26.73 | 1.19 | 0.77-1.86 |
| | Escitalopram | 14 | 13.86 | 0.96 | 0.54-1.69 |
| | Fluoxetine | 4 | 3.96 | 4.41 | 1.60-12.15 |
| | Fluvoxamine | 3 | 2.97 | 2.70 | 0.85-8.60 |
| | Paroxetine | 3 | 2.97 | 0.65 | 0.21-2.06 |
| | Sertraline | 3 | 2.97 | 1.22 | 0.38-3.85 |
| SNRIs | | 4 | 3.96 | 0.16 | 0.06-0.44 |
| | Duloxetine | 4 | 3.96 | 0.23 | 0.09-0.63 |
| Others | | 22 | 21.78 | 0.79 | 0.49-1.27 |
| | Bupropion | 4 | 3.96 | 2.38 | 0.87-6.50 |
| | Mirtazapine | 6 | 5.94 | 0.81 | 0.35-1.85 |
| | Tianeptine | 5 | 4.95 | 0.67 | 0.27-1.64 |
| | Trazodone | 6 | 5.94 | 0.67 | 0.29-1.53 |
| | Vortioxetine | 1 | 0.99 | 0.97 | 0.13-7.02 |
| Total | | 103 | 100.00 | | |

ROR, reporting odds ratio; CI, confidence interval.

Table 17. Reporting odds ratio with gastrointestinal bleeding in patients aged 60 years and older by therapeutic class and generic name using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017

| Class | Drug | N | % | ROR | 95% CI |
|--------|---------------|----|--------|-------|------------|
| TCAs | | 28 | 53.85 | 2.69 | 1.56-4.64 |
| | Amitriptyline | 15 | 28.85 | 1.57 | 0.86-2.87 |
| | Imipramine | 9 | 17.31 | 11.09 | 5.36-22.95 |
| | Nortriptyline | 4 | 7.69 | 1.02 | 0.37-2.84 |
| SSRIs | | 11 | 21.15 | 0.88 | 0.45-1.71 |
| | Escitalopram | 6 | 11.54 | 0.78 | 0.33-1.82 |
| | Fluoxetine | 1 | 1.92 | 2.06 | 0.28-15.03 |
| | Fluvoxamine | 3 | 5.77 | 5.42 | 1.67-17.54 |
| | Sertraline | 1 | 1.92 | 0.78 | 0.11-5.64 |
| SNRIs | | 1 | 1.92 | 0.08 | 0.01-0.56 |
| | Duloxetine | 1 | 1.92 | 0.11 | 0.02-0.80 |
| Others | | 12 | 23.08 | 0.85 | 0.45-1.63 |
| | Bupropion | 2 | 3.85 | 2.30 | 0.56-9.48 |
| | Mirtazapine | 2 | 3.85 | 0.51 | 0.12-2.11 |
| | Tianeptine | 5 | 9.62 | 1.36 | 0.54-3.44 |
| | Trazodone | 2 | 3.85 | 0.42 | 0.10-1.74 |
| | Vortioxetine | 1 | 1.92 | 1.91 | 0.26-13.93 |
| Total | | 52 | 100.00 | | |

ROR, reporting odds ratio; CI, confidence interval.

Table 18. Reporting odds ratio with brain hemorrhage bleeding in patients aged 60 years and older by therapeutic class and generic name using the Korea Adverse Event Reporting System database from 1988 to 2017

| Class | Drug | N | % | ROR | 95% CI |
|--------|---------------|----|--------|------|------------|
| TCAs | | 20 | 40.82 | 1.58 | 0.90-2.80 |
| | Amitriptyline | 10 | 20.41 | 0.99 | 0.50-1.99 |
| | Imipramine | 3 | 6.12 | 3.39 | 1.05-10.95 |
| | Nortriptyline | 7 | 14.29 | 2.05 | 0.92-4.58 |
| SSRIs | | 16 | 32.65 | 1.59 | 0.87-2.88 |
| | Escitalopram | 8 | 16.33 | 1.16 | 0.54-2.48 |
| | Fluoxetine | 3 | 6.12 | 6.95 | 2.14-22.60 |
| | Paroxetine | 3 | 6.12 | 1.39 | 0.43-4.49 |
| | Sertraline | 2 | 4.08 | 1.69 | 0.41-6.99 |
| SNRIs | | 3 | 6.12 | 0.26 | 0.08-0.83 |
| | Duloxetine | 3 | 6.12 | 0.37 | 0.11-1.19 |
| Others | | 10 | 20.41 | 0.73 | 0.36-1.46 |
| | Bupropion | 2 | 4.08 | 2.44 | 0.59-10.10 |
| | Mirtazapine | 4 | 8.16 | 1.14 | 0.41-3.17 |
| | Trazodone | 4 | 8.16 | 0.94 | 0.34-2.63 |
| Total | | 51 | 100.00 | | |

ROR, reporting odds ratio; CI, confidence interval.

3.2 체계적 문헌고찰 연구

3.2.1 선정 문헌 확인

항우울제와 뇌출혈 발생과 관련된 문헌은 Medline/PubMed, EMBASE, CINAHL, PsycINFO를 통해 검색하였다. 데이터베이스에서 중복 검색된 문헌은 Endnote와 Excel 그리고 수작업을 통해 정리하였다. 중복문헌을 제외하고 총 2,376편을 검색하였으며, 제목과 초록을 확인하여 연구주제와 관련 없는 2,333건의 문헌을 제외하였다. 43편의 문헌과, 본 연구와 비슷한 주제의 체계적 문헌고찰 연구 5편을 검토한 후 5편의 문헌을 추가로 포함하였다 [18, 33, 53-55]. 그 중 관찰연구가 아닌 문헌들과 본 연구와 관련되지 않은 연구, 정량적인 관측치를 제시하지 않아 메타분석을 이용해 분석을 할 수 없는 33편을 제외하여 총 15편의 문헌이 최종 선정되었다. 15편의 문헌 중 12편은 SSRIs 사용과 미사용을 비교한 문헌이며, 10편은 SSRIs 사용과 다른 항우울제의 사용을 비교하였다 (Figure 3, Table 23, Table 24).

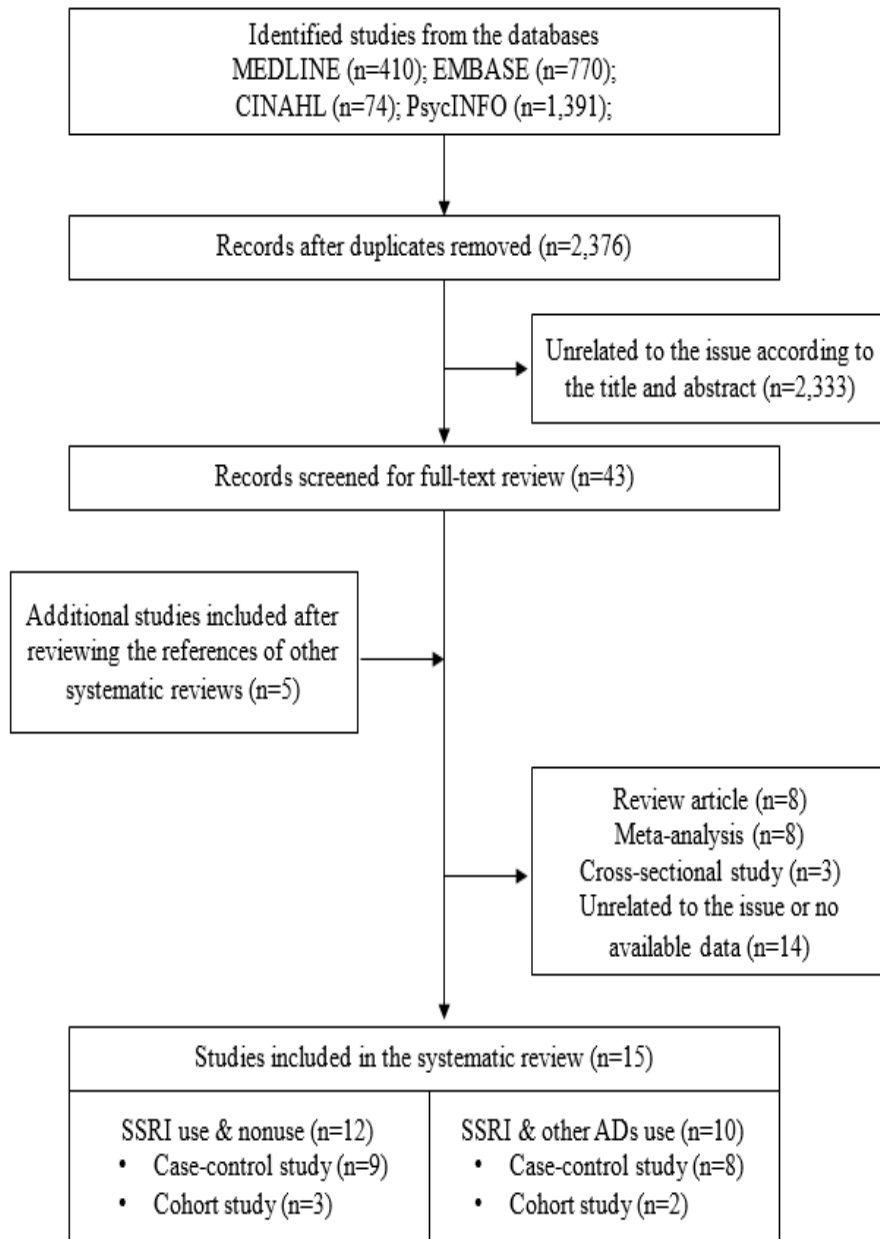


Figure 3. Flow diagram of studies identified and selected.

SSRIs, Selective serotonin reuptake inhibitors; ADs, antidepressants.

3.2.2 선정 문헌 특성

항우울제와 뇌출혈 발생과 관련된 문헌은 모두 관찰연구였으며, 15편 중 6편은 코호트연구, 8편은 환자-대조군연구, 1편은 환자-교차연구였다. 연구수행은 12편이 인구집단을 기반으로 수행한 연구였으며 3건은 병원을 기반으로 수행한 연구였다. 뇌출혈의 정의는 11편의 연구에서 ICD 코드를 이용하여 정의하였고, 나머지 연구는 뇌 영상, 부검결과, 숙련된 의사의 판단, WHO의 정의 등 민감도를 높이는 방법을 사용하였다(Table 19).

Table 19. Characteristics of studies on using selective serotonin reuptake inhibitors and risk of intracranial hemorrhage

| Study | Data source | Study design | Subjects | Drug exposure | Intracranial hemorrhage case definition | Adjustment variables |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| de Abajo, et al. 2000 ^{*,†} [24] | UK- General Practice Research Database | Nested case-control study | 312 | SSRI, Other ADs | First-time diagnosis of intracranial hemorrhage | Diagnosis of hypertension, migraine, asthma or chronic obstructive pulmonary disease, smoking status, BMI, current use of NSAIDs including aspirin |
| Bak, et al. 2002 [*] [25] | Denmark- Patient, residence, and prescription registry in Funen County | Nested case-control study | 44,765 | SSRI | WHO definition, neurovisualization (CT/MRI scan) or autopsy findings | Age, sex, index date, and use of diuretics, beta-blockers, calcium channel blockers, ACE inhibitors, antiarrhythmics, antianginal medication, warfarin, phenprocoumon, antidiabetics, lipid-lowering drugs, low-dose acetyl salicylic acid, and other NSAIDs. |
| Kharofa, et al. 2007 [*] [44] | USA- Genetic and Environmental Risk Factors for Hemorrhagic Stroke study | Case-control study | 2,692 | SSRI | Screening of emergency rooms, ICD-9 codes and neurosurgery admissions | Age, hypertension, diabetes, heavy alcohol use, race, sex |
| Chen, et al. 2008 ^{*,†} [56] | USA- Multistate Managed care | Nested case-control study | 644 | SSRI, TCA, | ICD-9 codes | Use of aspirin , and risperidone, anxiety, alcohol abuse, substance abuse, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, cardiac diseases |

| | organization | control | | Other | | |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|---------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | medical data | claims study | | ADs | | |
| Risselada, et al. 2009 ^{*,†} [57] | Netherland-PHARMO Record Linkage System | Case-control study | 11,037 | SSRI | Hospitalization for a first subarachnoid hemorrhage, with ICD-9 codes | NR |
| Smoller, et al. 2009 [*] [58] | USA- 40 US clinical centers | Prospective cohort | 136,293 | SSRI | Rapid onset of a persistent neurologic deficit attributed to an obstruction lasting longer than 24 h without evidence for other causes, brain imaging | Decile of propensity score, hormone use, log of depression screen score, BMI, history of myocardial infarction or stroke, systolic blood pressure, migraine or bad headaches, aspirin or NSAID use |
| Douglas, et al. 2011 ^{*,†} [27] | UK- practice database | General research control study | 1,988 | SSRI and related ADs, TCA and related ADs | Diagnosis of hemorrhagic stroke | Smoking, alcohol consumption, BMI, transient ischemic attack or other stroke, hypertension, diabetes, use of NSAIDs, aspirin, and clopidogrel or dipyridamole, year of first prescription (SSRI or TCA), total observation time |

| | | | | | | |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pan, et al. 2011* [59] | USA- The Nurses' Health Study cohort | Retrospective cohort | 124/45,981 (Case/PY) | SSRI | National Survey of Stroke criteria, tomography or magnetic resonance imaging reports | Age, marital status, myocardial infarction, ethnicity, menopausal status and postmenopausal hormone use, aspirin use, multivitamin, BMI, smoking, alcohol, physical activity, and quintile of Dietary Approaches to Stop Hypertension dietary score, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, cancer, heart diseases |
| Verdel, et al. 2011*,† [60] | Netherland-PHARMO Linkage System | Case-control study | 15,049 | SSRI, TCA, Other ADs | First hospital admission for intracranial hemorrhage (ICD-9 codes) | Use of NSAIDs, platelet aggregation inhibitors, and vitamin K antagonists |
| Wu, et al. 2011*,† [28] | Taiwan- National Health Insurance reimbursement claims data | Case-crossover | 1,958 | SSRI, TCA, Other ADs | Hospitalization for a primary diagnosis under ICD-9 codes | Use of antipsychotics, antidiabetes agents, diuretics, antithrombotic agents, antihypertensive agents, and lipid-modifying agents, number of outpatient visits |
| Hung, et al. 2013* [61] | Taiwan- National Health Insurance reimbursement claims data | Retrospective cohort | NR | SSRI | ICD-9 codes in any inpatient treatment or outpatient treatments | Myocardial infarction, angina pectoris, atrial fibrillation, peripheral arterial occlusive disease, congestive heart failure, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, and renal diseases |
| Lee, et al. 2013† [62] | Taiwan- National Health Insurance | Retrospective cohort | 47,085 | SSRI | Hemorrhagic stroke (ICD-9 codes) as a | Age, sex, index year, cardiovascular disease, depressive disorder, anxiety disorder, sleep disorder, alcohol/substance abuse, bipolar disorder, psychotic disorder, |

| | | | | | | | |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------|------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | reimbursement claims data | primary or secondary inpatient diagnosis | hypertension, diabetes, hyperlipidemia, chronic hepatitis, chronic lung disease, pneumoconiosis, gout, dementia, thyroid disease, arthritis, chronic kidney disease/dialysis, malignancy, peptic ulcer disease, gastrointestinal bleeding, neuropathy, seizure, urinary incontinence, peripheral artery disease, use of renin- angiotensin blocking agents (ACE inhibitor/ARB), antiarrhythmics, anticoagulants, antiplatelet agents, beta-blockers, calcium channel blockers, diuretics, nitrates, lipid- lowering agents, anti-hypertensives, estrogen, digitalis, oral antidiabetic agents, insulin, anti-psychotic/lithium, anxiolytics, anti-epileptics, hypnotics, NSAIDs, acid reducing agents, analgesics or anesthesia, thyroid disease medications, and uric-acid lowering agent, coronary revascularization, hospitalization, outpatient visits, specialty of first prescriber, electroconvulsion therapy, mean cost, hospital stays per admission |
| Akoudad, et al. 2016 ^{*,†} [31] | Netherlands- The Rotterdam Study | Prospective cohort | 2,559 | SSRIs, Other ADs | | Rated by 5 trained research physicians | Age, sex, scan interval, depression score |
| Lee, et al. 2016 [†] [63] | Taiwan- National Health Insurance reimbursement claims data | Retrospecti ve cohort | 659,570 | SSRIs, Other ADs | | First hospitalization diagnosis for intracranial hemorrhage (ICD-9 codes) | Age, sex, outpatient visits, hospitalization, diabetes, hypertension, cardiovascular disease, chronic renal disease, chronic liver/lung disease, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, gastritis or peptic ulcer disease, cancer, gout, thyroid disease, seizure, dementia, depressive disorder, anxiety disorder, psychotic disorder, |

| | | | | | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------|--------|------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | bipolar disorder, NSAIDs, anti-hypertensive agents, insulin, sulfonylurea, metformin, thiazolidinediones, glinides, alpha-glucosidase inhibitors, anticoagulants, antiplatelet agents, histamine-2 receptor blockers, proton pump inhibitors, nitrate, statins, fibrates, anti-arrhythmics, digitalis, estrogen, antipsychotics, TCA, anxiolytics, dopaminergic agents, anti-epileptics, thyroid therapy, and anti-gout preparations |
| | | | | | | BMI, smoking status, alcohol abuse, hyperlipidemia, hypertension, diabetes, transient ischemic attack, atrial fibrillation, coronary artery disease, congestive heart failure, peripheral vascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, renal failure, depression, cancer, liver disease, disorders of hemostasis, brain vascular disease, history of bleeding, number of physician visits, anticoagulant use, antiplatelet use, NSAID use, antipsychotic use, pain |
| Renoux, et al. 2017 [†] [32] | UK-United Kingdom's Clinical Practice Research Datalink | Nested case control study | 92,738 | SSRI, TCAs, Others ADs | First time Read code | |

RR, risk ratio; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitor; TCAs, tricyclic antidepressant; ADs, antidepressants; SNRIs, serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; NR, not reported.

* studies which demonstrated the selective serotonin reuptake inhibitors and risk of intracranial hemorrhage compared to nonuse

[†] studies which demonstrated the selective serotonin reuptake inhibitors and risk of intracranial hemorrhage compared to non-SSRIs

3.2.3 문헌 질 평가

ROBINS-I를 이용한 비뚤림 평가 결과는 9편이 moderate로 평가되었고, 6편이 serious로 평가되었다. 위험요인은 과거력 및 약물복용력, 흡연 상태, 음주 여부, 건강 상태를 고려하였는지 4가지 측면으로 분류하여 확인하였다. 7가지 항목에 대하여 문헌 질 평가 기준은 Supplementary Table 2에 정의하였다. 4가지 연구에서는 나이, 성별, 동반질환, 병용투여 약물, 건강 상태, 흡연 상태, 음주 여부를 교란변수로 정의하고 짝짓기나 보정을 시행하였다. 대부분의 연구에서 연구대상자 정의, 제시된 결과의 선택적 보고 방식을 적절하게 고려하였다. 중재를 분류함에 있어서 생길 수 있는 비뚤림의 경우 11편의 문헌에서 중재를 적절하게 정의하였고, 일부 변수는 후향적으로 측정되었다. 중재에 대한 편차, 결과변수 측정으로 인한 비뚤림 영역은 모든 문헌에서 낮은 비뚤림의 위험이 평가되었다(Table 20).

Table 20. Risk of bias assessments for the included studies using the risk of bias in nonrandomized studies - of interventions (ROBINS-I) tool

| Study (Author, Year) | Confounding | Selection | Classification of interventions | Deviation from intended intervention | Missing data | Outcomes | Selective reporting | Overall |
|-----------------------------|-------------|-----------|------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|----------|------------------------|----------|
| de Abajo, et al. 2000 [24] | Moderate | Low | Moderate | Low | Low | Low | Moderate | Moderate |
| Bak, et al. 2002 [25] | Moderate | Low | Moderate | Low | Moderate | Low | Moderate | Moderate |
| Kharofa, et al. 2007 [44] | Moderate | Serious | Serious | Low | No information | Low | Serious | Serious |
| Chen, et al. 2008 [56] | Moderate | Low | Moderate | Low | Low | Low | Moderate | Moderate |
| Risselada, et al. 2009 [57] | Moderate | Serious | Serious | Low | Low | Low | Moderate | Serious |
| Smoller, et al. 2009 [58] | Low | Low | Moderate | Low | Low | Low | Moderate | Moderate |
| Douglas, et al. 2011 [27] | Low | Low | Moderate | Low | Low | Low | Moderate | Moderate |
| Pan, et al. 2011 [59] | Low | Low | Serious | Low | Low | Low | Moderate | Serious |

| | | | | | | | | |
|------------------------------|----------|---------|----------|-----|----------------|-----|----------|----------|
| Verdel, et al. 2011 [60] | Moderate | Serious | Serious | Low | Low | Low | Moderate | Serious |
| Wu, et al. 2011 [28] | Moderate | Low | Moderate | Low | Low | Low | Moderate | Moderate |
| Hung, et al. 2013 [61] | Moderate | Low | Moderate | Low | No information | Low | Serious | Serious |
| Lee, et al. 2013 [62] | Moderate | Low | Moderate | Low | Low | Low | Moderate | Moderate |
| Akoudad, et al. 2016 [31] | Moderate | Low | Moderate | Low | Serious | Low | Moderate | Serious |
| Lee, et al. 2016 [63] | Moderate | Low | Moderate | Low | Low | Low | Moderate | Moderate |
| Renoux, et al. 2017 [32] | Low | Low | Moderate | Low | Low | Low | Moderate | Moderate |

3.2.4 SSRIs 사용과 뇌출혈 발생 위험도 산출

항우울제를 사용하지 않은 군을 비교군으로 두었을 때 SSRIs 사용은 뇌출혈 발생위험도를 1.43 배(95% CI 1.09–1.88) 증가시켰다. 코호트연구(adjusted Risk Ratio (aRR) 2.21, 95% CI 1.48–3.32)에서는 뇌출혈 위험을 증가하는 경향을 보였으나, 환자-교차연구를 포함한 환자-대조군연구(aRR 1.17, 95% CI 0.92–1.50)에서는 유의하지 않았다(Figure 4). 이 때 출판 비뚤림은 유의하지 않았다(P value = 0.83, Supplementary Figure 1).

각 연구설계에서 층화 분석을 실시한 결과, 환자-대조군연구는 연구 대상자 수, 자료원에 따른 차이가 없었으며, 모두 유의한 관련성을 보이지 않았다. 출판년도에 따라 층화하여 분석한 결과 2010 년 이후 투고된 문헌들인 경우 뇌출혈의 발생위험을 유의하게 높이는 것으로 나타났다 (RR 1.59, 95% CI 1.00–2.52). 코호트연구는 전반적인 큰 차이는 없었지만 연구 대상자 수가 1,000 명 이상인 경우에서 1,000 명 이하인 경우보다 위험도가 높았다(Table 21).

비교군을 TCAs 로 두었을 때 SSRIs 사용은 뇌출혈의 위험을 1.17 배(95% CI 1.02–1.34) 증가시켰다(Table 22).

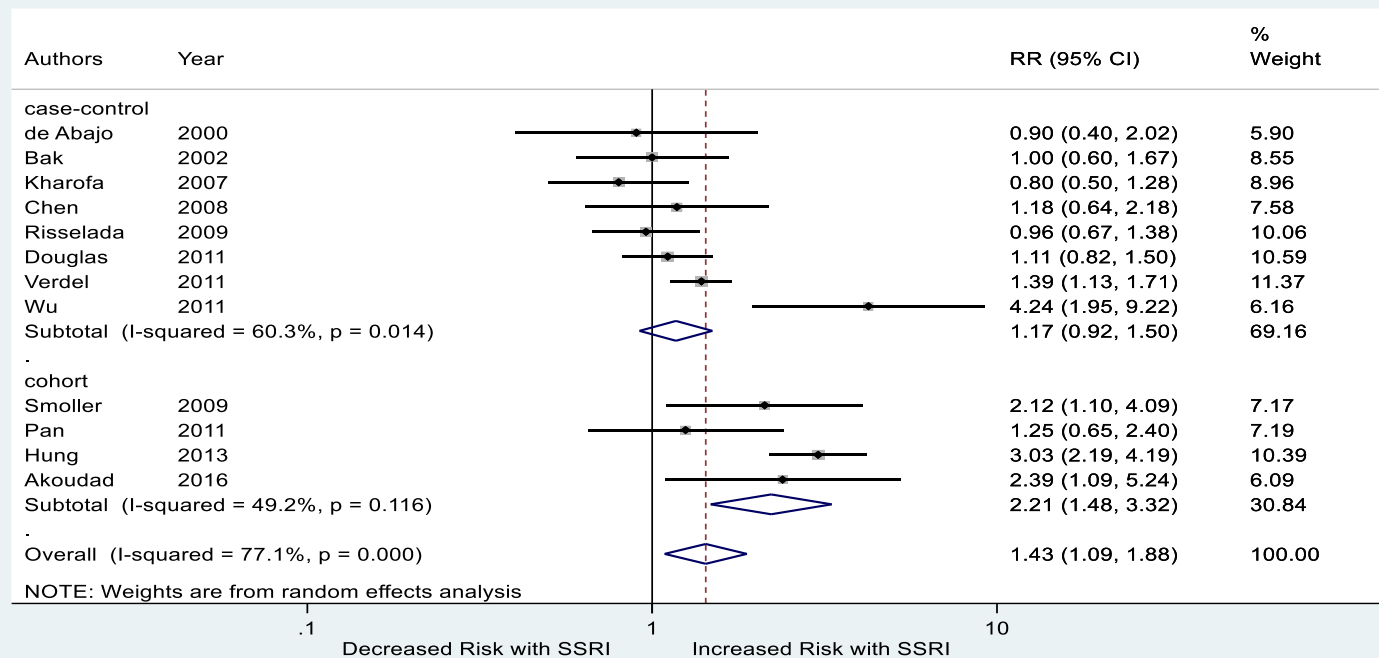


Figure 4. Using selective serotonin reuptake inhibitors and intracranial hemorrhage compared to nonuse.

RR, risk ratio.

TABLE 21. Sensitivity analysis of using selective serotonin reuptake inhibitors and intracranial hemorrhage compared to nonuse

| Analysis | Number of studies | RR (95% CI) | Weight (%) | I ² (P value) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------|--------------------------|
| Case-control study | 8 | | | |
| Crude RR | 7 | 1.26 (1.05-1.52) | 100.00 | 40.2 (0.12) |
| Size of studies: | | | | |
| < 1,000 subjects | 2 | 1.07 (0.66-1.74) | 15.98 | 0.0 (0.60) |
| 1,000-10,000 subjects | 3 | 1.43 (0.70-2.94) | 36.75 | 84.8 (0.001) |
| > 10,000 subjects | 3 | 1.16 (0.89-1.52) | 47.27 | 47.3 (0.15) |
| NS | 1 | - | - | - |
| Test for subgroup differences – Tau ² = 0.11, df = 2, I ² =65.21 | | | | |
| Published year: | | | | |
| Before 2010 | 5 | 0.95 (0.76-1.19) | 55.65 | 0.0 (0.90) |
| After 2010 | 3 | 1.59 (1.00-2.52) | 44.35 | 80.0 (0.01) |
| Test for subgroup differences – Tau ² = 0.02, df = 1, I ² =45.73 | | | | |
| Origin of data: | | | | |
| Population-based setting | 7 | 1.20 (0.91-1.57) | 88.44 | 65.0 (0.01) |
| Hospital-based setting | 1 | 1.00 (0.60-1.67) | 11.56 | - |
| Test for subgroup differences – Tau ² = 0.10, df = 1, I ² =64.97 | | | | |
| Cohort study | 4 | | | |
| Crude RR | 1 | 2.07 (1.02-4.19) | 100.00 | - |
| Size of studies: | | | | |

| | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------|-------|-------------|
| < 1,000 subjects | 1 | 1.25 (0.65-2.40) | 21.93 | - |
| 1,000-10,000 subjects | 1 | 2.39 (1.09-5.24) | 17.49 | - |
| > 10,000 subjects | 1 | 2.12 (1.10-4.09) | 21.85 | - |
| NS | 1 | - | - | - |
| Test for subgroup differences – $\text{Tau}^2 = -$, $\text{df} = 2$, $\text{I}^2 = -$ | | | | |
| Published year: | | | | |
| Before 2010 | 1 | 2.12 (1.10-4.09) | 21.85 | - |
| After 2010 | 3 | 2.18 (1.25-3.81) | 78.15 | 64.7 (0.06) |
| Test for subgroup differences – $\text{Tau}^2 = 0.15$, $\text{df} = 1$, $\text{I}^2 = 64.74$ | | | | |
| Origin of data: | | | | |
| Population-based setting | 2 | 2.93 (2.17-3.95) | 56.22 | 0.0 (0.58) |
| Hospital-based setting | 2 | 1.63 (0.97-2.73) | 43.78 | 20.0 (0.26) |
| Test for subgroup differences – $\text{Tau}^2 = 0$, $\text{df} = 1$, $\text{I}^2 = 0.00$ | | | | |

RR, risk ratio; 95% CI 95% confidence interval; df, degrees of freedom.

TABLE 22. Results of using selective serotonin reuptake inhibitors and intracranial hemorrhage compared to non-selective serotonin reuptake inhibitors

| Analysis | Number of studies | RR (95% CI) | Weight (%) | I ² (P value) |
|----------------|-------------------|------------------|------------|--------------------------|
| Crude RR | 13 | | | |
| Control group: | | | | |
| TCA + Others | 2 | 1.14 (0.57-2.28) | 1.50 | 0.0 (0.68) |
| TCA | 7 | 1.18 (1.06-1.33) | 57.38 | 0.0 (0.65) |
| Others | 4 | 1.10 (0.97-1.26) | 41.12 | 0.0 (0.74) |
| Adjusted RR | 2 | | | |
| Control group: | | | | |
| TCA + Others | - | - | - | - |
| TCA | 2 | 1.17 (1.02-1.34) | 100.00 | 0.0 (0.93) |
| Others | - | - | - | - |

RR, risk ratio; 95% CI 95% confidence interval.

3.2.5 메타분석을 위한 정보 기여

메타분석을 위한 정보가 각 관찰연구에 포함되어 있는지 확인하였다. SSRIs 사용과 미사용을 비교한 문헌들의 경우(12 편), 뇌출혈은 5 편의 문헌에서 주 결과변수로 정의했으며, 7 편의 문헌에서 2차 결과변수로 정의하였다. 오직 1 편의 문헌에서만 약물 용량에 따른 위험도를 제시했으며, 9 편의 문헌에서 치료 기간에 따른 SSRIs 의 영향을 보고하였다. 대다수의 문헌들에서 조위험도를 제시했으며 모든 문헌들이 보정위험도를 제시하였다(Table 23).

SSRIs 사용과 non-SSRIs 를 비교한 문헌들의 경우(10 편), 뇌출혈은 5 편의 문헌에서 1 차 결과변수로, 나머지 5 편의 문헌에서 2 차 결과변수로 정의하였다. 모든 문헌들에서 약물 용량별로 위험도를 분석하지 않았다. 대부분의 문헌들이 조위험도를 제시했지만 보정위험도는 제시하지 않았다(Table 24).

Table 23. Contribution of information for meta-analysis in selected studies which demonstrated the selective serotonin reuptake inhibitors and risk of intracranial hemorrhage compared to nonuse

| Study | Primary outcome | Secondary outcome | Crude RR | Adjusted RR | Dose | Treatment duration |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------|--------------------|
| de Abajo, et al. 2000 [24] | Intracranial hemorrhage | - | 1.06 (0.43-2.62) | 0.90 (0.40-2.02) | | |
| Bak, et al. 2002 [25] | Stroke | Ischemic stroke, intracerebral hemorrhage | 1.80 (1.10-2.95) | 1.00 (0.60-1.67) | NR | |
| Kharofa, et al. 2007 [44] | Hemorrhagic stroke | - | 0.90 (0.60-1.35) | 0.80 (0.50-1.28) | NR | |
| Chen, et al. 2008 [56] | Cerebrovascular event | Ischemic stroke, hemorrhagic stroke | 1.48 (0.87-2.52) | 1.18 (0.64-2.18) | NR | |
| Risselada, et al. 2009 [57] | Subarachnoid hemorrhage | - | 0.95 (0.66-1.38) | 0.96 (0.67-1.38) | NR | |
| Smoller, et al. 2009 [58] | Cardiovascular event | Coronary heart disease, myocardial infarction, stroke (ischemic stroke, hemorrhagic stroke), death | NR | 2.12 (1.10-4.09) | NR | |
| Douglas, et al. 2011 [27] | Hemorrhagic stroke | - | 1.25 (0.96-1.63) | 1.11 (0.82-1.50) | NR | |

| | | | | | | |
|---------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|----|----|
| Pan, et al. 2011 [59] | Stroke | Ischemic stroke, hemorrhagic stroke, stroke of unknown type | Partially NR | 1.25 (0.65-2.40) | NR | NR |
| Verdel, et al. 2011 [60] | Bleeding | Female genital tract bleeding, gastrointestinal bleeding, intracranial bleeding | 1.49 (1.23-1.81) | 1.39 (1.13-1.71) | NR | |
| Wu, et al. 2011 [28] | Stroke | Ischemic stroke, hemorrhagic stroke | Partially NR | 4.24 (1.95-9.22) | NR | |
| Hung, et al. 2013 [61] | Stroke | Ischemic stroke, hemorrhagic stroke | NR | 3.03 (2.19-4.19) | NR | NR |
| Akoudad, et al. 2016 [31] | Cerebral microbleeds | - | 2.14 (1.01-4.56) | 2.39 (1.09-5.24) | NR | NR |

RR, risk ratio; 95% CI 95% confidence interval; NR, not reported.

Table 24. Contribution of information for meta-analysis in selected studies which demonstrated the selective serotonin reuptake inhibitors and risk of intracranial hemorrhage compared to non-SSRIs

| Study | Primary outcome | Secondary outcome | Crude RR | Adjusted RR | Dose | Treatment duration |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------|------|--------------------|
| de Abajo, et al. 2000 [24] | Intracranial hemorrhage | - | Non-SSRI: 1.35 (0.47-3.88) | NR | NR | |
| Chen, et al. 2008 [56] | Cerebrovascular event | Ischemic stroke, hemorrhagic stroke | TCA: 0.79 (0.37-1.69) Others: 0.80 (0.41-1.56) | NR | NR | |
| Risselada, et al. 2009 [57] | Subarachnoid hemorrhage | - | TCA: 1.12 (0.53-2.37) | NR | NR | |
| Douglas, et al. 2011 [27] | Hemorrhagic stroke | - | TCA: 1.50 (1.07-2.10) | NR | NR | |
| Verdel, et al. 2011 [60] | Bleeding | Female genital tract bleeding, gastrointestinal bleeding, intracranial bleeding | TCA: 1.03 (0.74-1.43) Others: 1.03 (0.71-1.49) | NR | NR | |
| Wu, et al. 2011 [28] | Stroke | Ischemic stroke, hemorrhagic stroke | TCA: 1.33 (0.82-2.16) Others: 1.04 (0.62-1.74) | NR | NR | |

| | | | | | | |
|---------------------------|-------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|----|----|
| Lee, et al. 2013 [62] | Cerebrovascular event | Ischemic stroke, hemorrhagic stroke | TCA: 1.65 (0.45-6.05) | TCA: 1.24 (0.32-4.80) | NR | NR |
| Akoudad, et al. 2016 [31] | Cerebral microbleeds | - | Non-SSRI: 1.00 (0.37-2.70) | NR | NR | NR |
| Lee, et al. 2016 [63] | Cerebrovascular event | Ischemic stroke, intracranial hemorrhage | Others: 1.14 (0.98-1.33) | NR | NR | NR |
| Renoux, et al. 2017 [32] | Intracranial hemorrhage | - | TCA: 1.17 (1.02-1.34) | TCA: 1.17 (1.02-1.34) | NR | |

RR, risk ratio; 95% CI 95% confidence interval; NR, not reported.

3.3 환자-교차연구

3.3.1 연구대상자 선정

심평원 청구자료에서 2009년 1월 1일부터 2017년 7월 31일까지 뇌출혈을 진단 받고 입원하거나 응급실을 방문한 성인 환자 24,091명에서 2009년 뇌출혈 및 허혈성 뇌졸중을 진단받은 환자와 뇌손상을 진단받은 환자를 제외하여 9,388명의 뇌출혈 발생환자를 잠재적 연구대상자로 정의하였다. 뇌출혈이 새로 발생한 환자에서 관찰기간 내에 우울증을 진단받고 항우울제를 받지 않은 환자와 이상치가 기록된 환자를 제외하였다. 따라서 뇌출혈로 인한 최초 입원 혹은 응급실을 방문하고, 관찰기간 동안 항우울제 치료가 유지된 환자는 3,502명이었으며, 환자-교차연구의 최종 분석대상이 되었다(Figure 5).

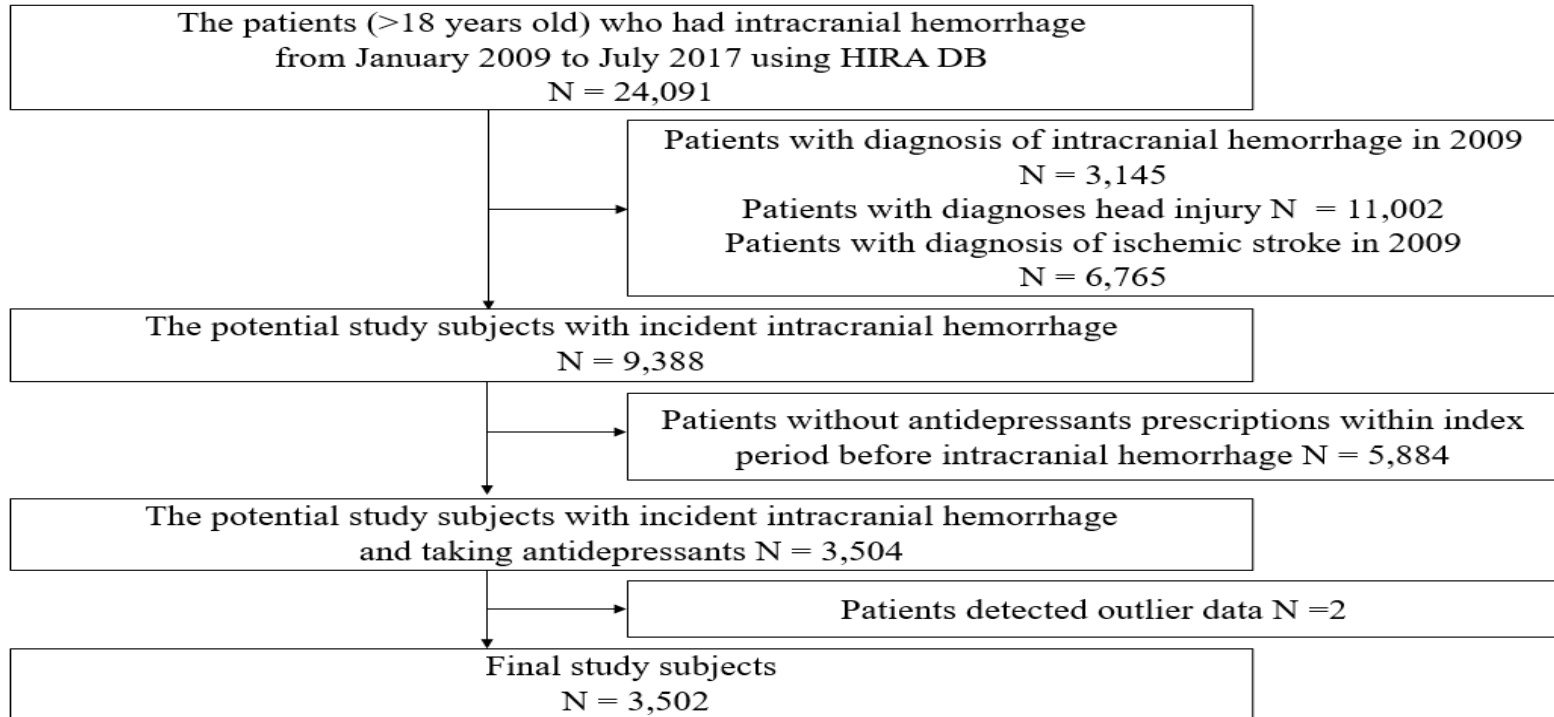


Figure 5. Flow chart of selection of study subjects from patients with incident brain hemorrhage and recorded antidepressant prescriptions from the Health Insurance Review and Assessment database in Korea.

3.3.2 연구대상자 특징

최종대상자 3,502명 중 여성이 69.19%를 차지하였다. 20세 간격으로 확인하였을 때, 연령군은 60-79세에서 남녀 각각 30.32%, 56.21%로 가장 높았고 40-59세에서 30.95%, 24.31%로 뒤를 이었다. 찰슨동반지표는 2점이상인 군이 63.21%, 60.54%로, 뇌출혈의 유형에 따른 분포는 뇌내출혈이 63.58%, 54.89%로 가장 높았다. 관찰기간 동안 항정신병 약물을 처방받은 환자는 남녀 환자에서 각각 257명(23.81%) 및 452명(16.65%), 항혈전제를 처방받은 환자는 498명(46.15%) 및 1,024명(24.26%), 이노제 및 고혈압 약물을 처방받은 환자는 670명(62.09%) 및 1,616명(66.69%), 지질저하제를 처방받은 환자 309명(38.64%) 및 810명(33.43%), 비스테로이드성 항염제를 처방받은 환자 561명(51.99%) 및 1,561(64.42%)로 나타났다 (Table 25).

Table 25. Characteristics of study subjects

| Characteristics | Number of patients (%) | |
|--------------------------------------------|------------------------|------------------|
| | Male (N=1,079) | Female (N=2,423) |
| Age group | 65.72±13.41 | 67.25±13.00 |
| 20-39 | 35 (3.24) | 76 (3.14) |
| 40-59 | 334 (30.95) | 589 (24.31) |
| 60-79 | 543 (50.32) | 1,362 (56.21) |
| 80+ | 167 (15.48) | 396 (16.34) |
| Charlson comorbidity index | | |
| 0 | 261 (24.19) | 574 (23.69) |
| 1 | 136 (12.60) | 382 (15.77) |
| ≥ 2 | 682 (63.21) | 1,467 (60.54) |
| Brain hemorrhage type | | |
| Subarachnoid hemorrhage | 171 (15.85) | 771 (31.82) |
| Intracerebral hemorrhage | 686 (63.58) | 1,330 (54.89) |
| Other nontraumatic intracranial hemorrhage | 222 (20.57) | 322 (13.29) |
| Co-medication | | |

| | | |
|------------------------|-------------|---------------|
| Antipsychotics | 257 (23.81) | 452 (18.65) |
| Antithrombotic agents | 498 (46.15) | 1,024 (42.26) |
| Antihypertensives | 670 (62.09) | 1,616 (66.69) |
| Lipid modifying agents | 309 (28.64) | 810 (33.43) |
| NSAIDs | 561 (51.99) | 1,561 (64.42) |

NSAIDs, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

3.3.3 뇌출혈로 인한 입원 혹은 응급실 방문과 항우울제 사용 간의 연관성 분석

연구대상자의 특성에 따라 뇌출혈의 위험도를 확인하기 위해 총 3,502건의 위험기간과 14,008건의 대조기간을 1:4 짝짓기하였고, 기준시점으로부터 14일의 간격을 두고, 90일의 휴약기간을 적용하여 항우울제 노출빈도에 대한 대응위험도와 95% 신뢰구간을 산출하였다. 연구대상자의 특성에 따라 조건부로지스틱회귀분석을 통해 산출한 보정대응위험도는 남성에서 1.52(95% CI 1.24-1.87), 여성에서 1.42(95% CI 1.24-1.64)로 산출되었다. 연령군별 보정대응위험도는 20-30대에서 3.70(95% CI 1.99-6.87), 40-50대에서 1.62(95% CI 1.30-2.03), 60-70대에서 1.32(95% CI 1.13-1.54)로 나타났으며, 80대 이상에서는 1.26(95% CI 0.92-1.73)으로 유의하지 않았다.

병용 약물에서의 위험도는 항정신병 약물 1.02(95% CI 0.79-1.33)로 나타나 유의하지 않았으나, 항혈전제 1.34(95% CI 1.13-1.60), 이뇨제 및 고혈압제제 1.46(95% CI 1.27-1.68), 지질저하제 1.46(95% CI 1.19-1.79), 비스테로이드성 항염제 1.45(95% CI 1.25-1.67) 뇌출혈 발생위험을 높였다(Table 26).

Table 26. The risk of brain hemorrhage from antidepressant drugs assessed within 14 days by patients characteristics

| Characteristics | No. exposed in hazard period | No. exposed in control periods | Crude OR (95% CI) | Adjusted OR* (95% CI) |
|----------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Gender | | | | |
| Male (N=1,079) | 6643 | 2,268 | 1.83 (1.50-2.23) | 1.52 (1.24-1.87) |
| Female (N=2,423) | 1,406 | 5,081 | 1.62 (1.42-1.85) | 1.42 (1.24-1.64) |
| Age | | | | |
| 20-39 (N=111) | 66 | 175 | 4.45 (2.53-7.84) | 3.70 (1.99-6.87) |
| 40-59 (N=923) | 539 | 1,818 | 2.17 (1.77-2.67) | 1.62 (1.30-2.03) |
| 60-79 (N=1,905) | 1,102 | 4,034 | 1.56 (1.34-1.82) | 1.32 (1.13-1.54) |
| 80+ (N=563) | 342 | 1,322 | 1.24 (0.92-1.68) | 1.26 (0.92-1.73) |
| Charlson comorbidity index | | | | |
| 0 (N=835) | 198 | 403 | 2.50 (2.04-3.07) | 1.78 (1.40-2.27) |
| 1 (N=518) | 123 | 266 | 2.45 (1.88-3.19) | 1.59 (1.17-2.16) |

| | | | | |
|-------------------------------------|-------|-------|------------------|------------------|
| ≥ 2 (N=2,149) | 438 | 1,170 | 1.78 (1.56-2.04) | 1.30 (1.12-1.50) |
| Co-medication [†] | | | | |
| Antipsychotics (N=709) | 494 | 1,924 | 1.20 (0.93-1.55) | 1.02 (0.79-1.33) |
| Antithrombotic agents (N=1,522) | 886 | 3,291 | 1.47 (1.24-1.74) | 1.34 (1.13-1.60) |
| Antihypertensives (N=2,286) | 1,363 | 4,918 | 1.69 (1.47-1.93) | 1.46 (1.27-1.68) |
| Lipid modifying agents (N=1,119) | 677 | 2,439 | 1.73 (1.42-2.11) | 1.46 (1.19-1.79) |
| NSAIDs (N=2,122) | 1,206 | 4,357 | 1.61 (1.40-1.86) | 1.45 (1.25-1.67) |

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

* adjustment for antipsychotics, antithrombotic agents, antihypertensive agents, lipid-modifying agents, and NSAIDs

[†] adjusted odds ratio for the co-medication was adjusted for the other co-medications

항우울제의 특성에 따라서 조건부로지스틱회귀분석을 통해 산출한 전체 항우울제의 보정대응위험도는 1.45(95% CI 1.29–1.63)으로 산출되었다.

항우울제 약효군별로 뇌출혈 발생위험의 보정대응위험도를 산출한 결과, TCAs의 사용은 1.23(95% CI 1.02–1.48), SSRIs의 사용은 1.55(95% CI 1.31–1.83), SNRIs의 사용은 1.76(95% CI 1.25–2.46), Others의 사용은 1.59(95% CI 1.33–1.89)로 뇌출혈의 발생위험을 높였다.

일일상용량에 따라 세 군으로 분류($0.5 > \text{DDD}$, $0.5 \leq \text{DDD} < 1$, $1 \leq \text{DDD}$)하여 확인한 결과, $0.5 > \text{DDD}$ 에서 1.45(95% CI 1.25–1.69), $0.5 \leq \text{DDD} < 1$ 에서 1.61(95% CI 1.35–1.92), $1 \leq \text{DDD}$ 에서 1.36(95% CI 1.14–1.63)로 나타났다. 세 그룹간 차이는 나타나지 않았다.

세로토닌 재흡수 억제 정도에 따라 보정대응위험도를 확인한 결과, 낮은 세로토닌 재흡수 억제군에서 1.57(95% CI 1.33–1.85), 중간 세로토닌 재흡수 억제군에서 1.45(95% CI 1.24–1.68), 높은 세로토닌 재흡수 억제군에서 1.52(95% CI 1.21–1.90)로 나타났다. 세로토닌 재흡수 억제 정도에 따른 그룹간 차이는 나타나지 않았다(Table 27).

Table 27. The risk of brain hemorrhage from antidepressant drugs assessed within 14 days

| Antidepressant drugs | No. exposed in hazard period | No. exposed in control periods | Crude OR (95% CI) | Adjusted OR* (95% CI) |
|----------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------|-----------------------|
| All patients (N=3,502) | 2,184 | 7,935 | 1.68 (1.51-1.88) | 1.45 (1.29-1.63) |
| Class | | | | |
| TCAs (N=1,346) | 659 | 2,400 | 1.45 (1.22-1.73) | 1.23 (1.02-1.48) |
| SSRIs (N=1,742) | 1,043 | 3,800 | 1.58 (1.36-1.85) | 1.55 (1.31-1.83) |
| SNRIs (N=479) | 295 | 1,008 | 2.11 (1.59-2.81) | 1.76 (1.25-2.46) |
| Others (N=1,547) | 830 | 3,062 | 1.45 (1.23-1.71) | 1.59 (1.33-1.89) |
| Average daily dose | | | | |
| 0.5 > defined daily dose (N=2,073) | 1,094 | 3,977 | 1.51 (1.31-1.73) | 1.45 (1.25-1.69) |
| 0.5 ≤ defined daily dose < 1 (N=1,495) | 744 | 2,619 | 1.61 (1.38-1.89) | 1.61 (1.35-1.92) |
| 1 ≤ defined daily dose (N=1,604) | 924 | 3,423 | 1.44 (1.22-1.68) | 1.36 (1.14-1.63) |

| Degree of serotonin transporter inhibition | | | | |
|--------------------------------------------|-------|-------|------------------|------------------|
| Low (N=1,772) | 965 | 3,493 | 1.57 (1.35-1.83) | 1.57 (1.33-1.85) |
| Intermediate (N=2,094) | 1,194 | 4,350 | 1.55 (1.35-1.79) | 1.45 (1.24-1.68) |
| High (N=980) | 570 | 2,061 | 1.62 (1.32-1.98) | 1.52 (1.21-1.90) |

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

* adjustment for antipsychotics, antithrombotic agents, antihypertensive agents, lipid-modifying agents, and NSAIDs

3.3.4 민감도 분석

위험기간과 대조기간을 7일, 28일로 적용하여 민감도 분석을 수행하였다. 항우울제의 특성에 따라서 조건부로지스틱회귀분석을 통해 산출한 전체 항우울제의 보정대응위험도는 7일의 경우 1.58(95% CI 1.41–1.76)로 유의한 결과를 확인하였다.

항우울제 약효군별로 뇌출혈 발생위험도를 산출한 결과, TCAs의 사용은 1.38(95% CI 1.16–1.65), SSRIs의 사용은 1.67(95% CI 1.42–1.97), SNRIs의 사용은 1.83(95% CI 1.32–2.55), Others의 사용은 1.71(95% CI 1.44–2.04)이었다.

일일상용량에 따라 확인한 결과, $0.5 > \text{DDD}$ 에서 1.56(95% CI 1.35–1.81), $0.5 \leq \text{DDD} < 1$ 에서 1.71(95% CI 1.44–2.04), $1 \leq \text{DDD}$ 에서 1.53(95% CI 1.29–1.82)로 나타났다. 세 그룹간 차이는 나타나지 않았다.

세로토닌 재흡수 억제 정도에 따라 확인한 결과, 낮은 세로토닌 재흡수 억제군에서 1.68(95% CI 1.43–1.97), 중간 세로토닌 재흡수 억제군에서 1.59(95% CI 1.37–1.84), 높은 세로토닌 재흡수 억제군에서 1.63(95% CI 1.31–2.02)로 나타났다. 세로토닌 재흡수 억제 정도에 따른 그룹간 차이는 나타나지 않았다(Table 28).

Table 28. The risk of brain hemorrhage from antidepressant drugs assessed within 7 days

| Antidepressant drugs | No. exposed in hazard period | No. exposed in control periods | Crude OR (95% CI) | Adjusted OR* (95% CI) |
|----------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------|-----------------------|
| All patients (N=3,502) | 2,031 | 7,528 | 1.58 (1.40-1.78) | 1.58 (1.41-1.76) |
| Class | | | | |
| TCAs (N=1,346) | 585 | 2,257 | 1.17 (0.97-1.42) | 1.38 (1.16-1.65) |
| SSRIs (N=1,742) | 975 | 3,592 | 1.59 (1.35-1.89) | 1.67 (1.42-1.97) |
| SNRIs (N=479) | 277 | 981 | 1.90 (1.39-2.58) | 1.83 (1.32-2.55) |
| Others (N=1,547) | 765 | 2,897 | 1.33 (1.11-1.59) | 1.71 (1.44-2.04) |
| Average daily dose | | | | |
| 0.5 > defined daily dose (N=2,073) | 987 | 3,753 | 1.27 (1.09-1.49) | 1.56 (1.35-1.81) |
| 0.5 ≤ defined daily dose < 1 (N=1,495) | 686 | 2,473 | 1.57 (1.31-1.87) | 1.71 (1.44-2.04) |
| 1 ≤ defined daily dose (N=1,604) | 858 | 3,194 | 1.46 (1.23-1.74) | 1.53 (1.29-1.82) |

| Degree of serotonin transporter inhibition | | | | |
|--------------------------------------------|-------|-------|------------------|------------------|
| Low (N=1,772) | 885 | 3,332 | 1.36 (1.15-1.61) | 1.68 (1.43-1.97) |
| Intermediate (N=2,094) | 1,102 | 4,094 | 1.47 (1.26-1.71) | 1.59 (1.37-1.84) |
| High (N=980) | 529 | 1,952 | 1.53 (1.23-1.92) | 1.63 (1.31-2.02) |

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

* adjustment for antipsychotics, antithrombotic agents, antihypertensive agents, lipid-modifying agents, and NSAIDs

시간창을 28일로 적용하였을 때 전체 항우울제의 보정대응위험도는 1.53(95% CI 1.37–1.71)로 유의한 결과를 확인하였다.

항우울제 약효군별로 뇌출혈 발생위험도를 산출한 결과, TCAs의 사용은 1.35(95% CI 1.13–1.61), SSRIs의 사용은 1.63(95% CI 1.39–1.92), SNRIs의 사용은 1.85(95% CI 1.34–2.56), Others의 사용은 1.60(95% CI 1.35–1.90)이었다.

일일상용량에 따라 확인한 결과, $0.5 > \text{DDD}$ 에서 1.50(95% CI 1.30–1.73), $0.5 \leq \text{DDD} < 1$ 에서 1.67(95% CI 1.41–1.99), $1 \leq \text{DDD}$ 에서 1.47(95% CI 1.24–1.74)로 나타났다. 세 그룹간 차이는 나타나지 않았다.

세로토닌 재흡수 억제 정도에 따라 확인한 결과, 낮은 세로토닌 재흡수 억제군에서 1.58(95% CI 1.34–1.85), 중간 세로토닌 재흡수 억제군에서 1.51(95% CI 1.31–1.75), 높은 세로토닌 재흡수 억제군에서 1.64(95% CI 1.32–2.04)로 나타났다. 세로토닌 재흡수 억제 정도에 따른 그룹간 차이는 나타나지 않았다(Table 29).

또한 항우울제 약효군별, 일일상용량, 세로토닌 재흡수 억제 정도에 따라 뇌출혈의 발생 위험도는 시간창에 따라 차이가 나타나지 않는 일관된 결과를 확인하였다.

Table 29. The risk of brain hemorrhage from antidepressant drugs assessed within 28 days

| Antidepressant drugs | No. exposed in hazard period | No. exposed in control periods | Crude OR (95% CI) | Adjusted OR* (95% CI) |
|----------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------|-----------------------|
| All patients (N=3,502) | 2,417 | 8,090 | 2.21 (2.00-2.44) | 1.53 (1.37-1.71) |
| Class | | | | |
| TCAs (N=1,346) | 774 | 2,535 | 1.94 (1.67-2.25) | 1.35 (1.13-1.61) |
| SSRIs (N=1,742) | 1,139 | 3,813 | 2.03 (1.77-2.32) | 1.63 (1.39-1.92) |
| SNRIs (N=479) | 326 | 989 | 2.88 (2.23-3.72) | 1.85 (1.34-2.56) |
| Others (N=1,547) | 932 | 3,174 | 1.79 (1.56-2.06) | 1.60 (1.35-1.90) |
| Average daily dose | | | | |
| 0.5 > defined daily dose (N=2,073) | 1,248 | 4,152 | 1.90 (1.69-2.14) | 1.50 (1.30-1.73) |
| 0.5 ≤ defined daily dose < 1 (N=1,495) | 850 | 2,691 | 2.01 (1.75-2.30) | 1.67 (1.41-1.99) |
| 1 ≤ defined daily dose (N=1,604) | 1,018 | 3,492 | 1.80 (1.57-2.07) | 1.47 (1.24-1.74) |

| Degree of serotonin transporter inhibition | | | | |
|--------------------------------------------|-------|-------|------------------|------------------|
| Low (N=1,772) | 1,088 | 3,622 | 1.94 (1.70-2.21) | 1.58 (1.34-1.85) |
| Intermediate (N=2,094) | 1,337 | 4,456 | 2.02 (1.79-2.29) | 1.51 (1.31-1.75) |
| High (N=980) | 631 | 2,040 | 2.22 (1.86-2.65) | 1.64 (1.32-2.04) |

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

* adjustment for antipsychotics, antithrombotic agents, antihypertensive agents, lipid-modifying agents, and NSAIDs

항우울제를 복용한 환자의 민감도를 높이기 위해 관찰기간 동안 2번 이상 병원에 방문하여 항우울제를 처방받은 환자만을 추출하여 위험도를 확인하였다(Table 30).

관찰기간 동안 2번 이상 병원에 방문하여 항우울제를 처방받은 환자만을 추출하였을 때 환자 수는 2,561명이었으며, 전체 항우울제의 보정대응위험도는 1.23(95% CI 1.07–1.41)로 유의한 결과를 확인하였다. 항우울제 약효군별로 뇌출혈 발생위험도를 산출한 결과, TCAs의 사용(aOR 1.01, 95% CI 0.81–1.27)과 SNRIs의 사용(aOR 1.28, 95% CI 0.86–1.90)은 유의하지 않았다. SSRIs의 사용은 1.66(95% CI 1.35–2.03), Others의 사용은 1.38(95% CI 1.08–1.76)이었다.

Table 30. Other definition of exposure associated antidepressants and the brain hemorrhage

| Antidepressant drugs | No. exposed in hazard period | No. exposed in control periods | Crude OR (95% CI) | Adjusted OR* (95% CI) |
|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------|-----------------------|
| 2 ≤ antidepressants prescriptions | | | | |
| All patients (N=2,561) | 1,959 | 7,478 | 1.39 (1.21-1.59) | 1.23 (1.07-1.41) |
| TCA's (N=923) | 548 | 2,107 | 1.20 (0.98-1.47) | 1.01 (0.81-1.27) |
| SSRIs (N=1,257) | 844 | 3,153 | 1.43 (1.20-1.70) | 1.66 (1.35-2.03) |
| SNRIs (N=323) | 217 | 752 | 1.97 (1.41-2.75) | 1.28 (0.86-1.90) |
| Others (N=831) | 501 | 1,885 | 1.31 (1.06-1.61) | 1.38 (1.08-1.76) |

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

* adjustment for antipsychotics, antithrombotic agents, antihypertensive agents, lipid-modifying agents, and NSAIDs

항우울제와 뇌출혈을 일으킨다고 알려져 있는 대표적인 약물군인 항혈소판제, 항응고제, 비스테로이드성 항염제의 사용과의 병용시 뇌출혈의 위험도를 확인하였다. 그 결과 항응고제 혹은 비스테로이드성 항염제와 병용 사용시 항우울제의 단독사용보다 위험도를 높이는 것을 확인하였다(Table 31).

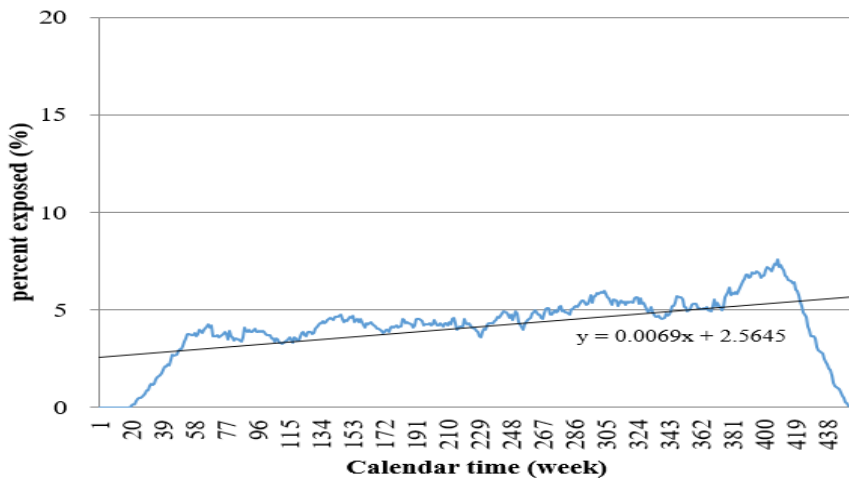
Table 31. Relative contributions of antidepressants and other co-medications to the risk of brain hemorrhage

| Combinations | Crude OR (95% CI) | Adjusted OR* (95% CI) |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Only ADs (N=1,504) | 0.85 (0.75-0.97) | 1.34 (1.12-1.62) |
| ADs + APs (N=794) | 1.14 (0.96-1.36) | 1.11 (0.87-1.42) |
| ADs + OACs (N=90) | 1.58 (0.93-2.69) | 2.65 (1.25-5.62) |
| ADs + NSAIDs (N=979) | 1.90 (1.64-2.19) | 2.08 (1.78-2.42) |
| ADs + APs + OACs + NSAIDs (N=32) | 1.25 (0.55-2.86) | 1.85 (0.72-4.70) |

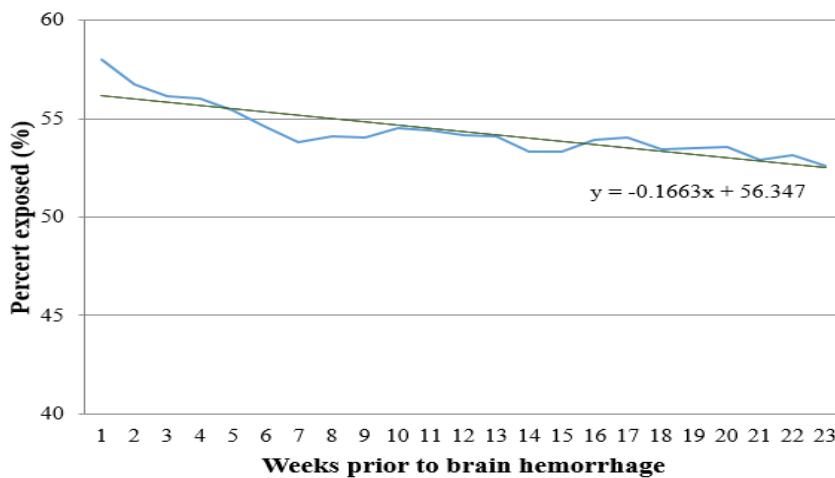
CI, confidence interval; OR, odds ratio; ADs, antidepressants; APs, antiplatelet agents; OACs, oral anticoagulants; NSAIDs, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

* adjusted odds ratio for the co-medication was adjusted for the other co-medications

환자-환자시간대조군연구를 적용하기에 앞서, 뇌출혈 발생환자에서 calendar date 기준과 뇌출혈발생 기준으로 항우울제 노출의 시간적 경향을 확인하였다. 항우울제 노출의 시간적 경향은 calendar date 기준으로 시간에 따라 점차 증가하는 것이 나타났고, 뇌출혈발생 기준으로 뇌출혈과의 기간이 멀어질수록 항우울제의 노출이 줄어드는 것이 나타났다(Figure 6).



a. Calendar time



b. Weeks prior to index date

Figure 6. Exposure time trends.

항우울제 약물 중 다빈도 약물 혹은 앞선 연구결과에서 뇌출혈의 위험도를 높였던 성분을 선정하였다. 환자-환자시간대조군연구를 적용하여 위험도를 확인한 후에 환자-교차연구의 결과와 비교하였다. 환자시간대조군을 1:1 매칭한 결과 2,697쌍이 매칭되었다.

환자-환자시간대조군연구를 적용하였을 때 항우울제 약물 중 다빈도 약물 혹은 앞선 연구결과에서 뇌출혈의 위험도를 높였던 성분을 선정하였다. 환자-환자시간대조군연구를 적용하여 위험도를 확인한 후에 같은 환자군에 대한 환자-교차연구의 결과와 비교하였다 (Table 32). 전체 항우울제의 보정대응위험도는 0.79 (95% CI 0.61-1.02)으로 유의하지 않았다. 환자-환자시간대조군의 결과 환자-교차연구와는 반대로 모든 약효군 및 성분에서 유의하지 않은 결과를 확인하였다.

그러나 새롭게 항우울제를 처방받은 환자군의 경우 보정대응위험도가 3.15 (95% CI 2.34-4.24)로 여전히 유의하게 높은 것을 확인하였다. 약효군별 환자-환자시간대조군의 결과 SNRIs에서 6.40배 (95% CI 2.29-16.25), SSRIs에서 3.56배 (95% CI 2.25-5.62), Others에서 2.97배 (95% CI 1.82-4.85), TCAs에서 2.88배 (95% CI 1.78-4.66) 유의하게 증가시키는 것을 확인하였다 (Table 33).

위장관계 출혈의 결과 뇌출혈과 같은 양상을 띄는 것을 확인하였다 (Table 34).

Table 32. Case-case-time-control analysis for the risk of brain hemorrhage by using antidepressants

| | Case-crossover: Adjusted OR* (95% CI) N = 3,502 (total case) | Case-crossover: Adjusted OR* (95% CI) N = 2,697 (matching case) | Case-case-time- control: Adjusted OR* (95% CI) N = 2,697 pairs (matching pair) |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Total ADs | 1.45 (1.29-1.63) | 1.44 (1.26-1.64) | 0.79 (0.61-1.02) |
| TCAs | 1.23 (1.02-1.48) | 1.37 (1.11-1.69) | 0.75 (0.57-1.01) |
| Amitriptyline | 1.20 (0.96-1.51) | 1.24 (0.96-1.61) | 0.74 (0.51-1.05) |
| Imipramine | 1.07 (0.62-1.84) | 1.42 (0.77-2.59) | 0.75 (0.33-1.64) |
| SSRIs | 1.55 (1.31-1.83) | 1.39 (1.15-1.68) | 0.76 (0.56-1.02) |
| Escitalopram | 1.63 (1.32-2.01) | 1.47 (1.15-1.86) | 0.80 (0.57-1.11) |
| Fluoxetine | 1.97 (1.26-3.07) | 1.67 (1.03-2.71) | 1.02 (0.52-2.00) |
| SNRIs | 1.76 (1.25-2.46) | 2.11 (1.42-3.14) | 0.99 (0.60-1.65) |
| Duloxetine | 2.04 (1.36-3.06) | 3.09 (1.91-5.01) | 1.59 (0.84-3.01) |
| Others | 1.59 (1.33-1.89) | 1.52 (1.24-1.87) | 0.71 (0.51-1.00) |
| Tianeptine | 1.59 (1.19-2.11) | 1.70 (1.22-2.36) | 0.90 (0.58-1.42) |

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

* adjustment for antipsychotics, antithrombotic agents, antihypertensive agents, lipid-modifying agents, and NSAIDs

Table 33. Case-case-time-control analysis for the risk of brain hemorrhage by using incident or prevalent antidepressant users

| | Case-crossover: Adjusted OR* (95% CI) (total case) | Case-crossover: Adjusted OR* (95% CI) (matching case) | Case-case-time- control: Adjusted OR* (95% CI) (matching pair) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Incident users | N = 1,140 | N = 870 | N = 870 pairs |
| Total ADs | 5.64 (4.79-6.63) | 6.47 (5.32-7.86) | 3.15 (2.34-4.24) |
| TCAs | 5.02 (3.81-6.62) | 5.96 (4.32-8.22) | 2.88 (1.78-4.66) |
| SSRIs | 6.41 (4.99-8.24) | 6.86 (5.09-9.25) | 3.56 (2.25-5.62) |
| SNRIs | 11.29 (6.05- 21.08) | 16.62 (7.74-35.67) | 6.40 (2.29-16.25) |
| Others | 6.73 (5.15-8.78) | 7.74 (5.58-10.72) | 2.97 (1.82-4.85) |
| Prevalent users | N = 2,362 | N = 1,827 | N = 1,827 pairs |
| Total ADs | 0.96 (0.82-1.01) | 0.99 (0.84-1.14) | 0.56 (0.43-0.91) |
| TCAs | 0.97 (0.81-1.05) | 1.03 (0.85-1.25) | 0.60 (0.44-0.99) |
| SSRIs | 1.02 (0.85-1.10) | 1.02 (0.85-1.21) | 0.57 (0.42-0.94) |
| SNRIs | 1.07 (0.84-1.26) | 1.10 (0.84-1.44) | 0.59 (0.41-1.05) |
| Others | 1.02 (0.85-1.11) | 1.04 (0.86-1.24) | 0.57 (0.42-0.94) |

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

* adjustment for antipsychotics, antithrombotic agents, antihypertensive agents, lipid-modifying agents, and NSAIDs

Table 34. Case-case-time-control analysis for the risk of gastrointestinal bleeding by using incident or prevalent antidepressant users

| | Case-crossover: Adjusted OR* (95% CI) (total case) | Case-crossover: Adjusted OR* (95% CI) (matching case) | Case-case-time- control: Adjusted OR* (95% CI) (matching pair) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Incident users | N = 3,513 | N = 3,069 | N = 3,069 pairs |
| Total ADs | 6.32 (5.76-6.94) | 6.08 (5.51-6.72) | 3.17 (2.71-3.70) |
| TCAs | 5.11 (4.38-5.97) | 4.92 (4.17-5.80) | 2.64 (2.03-3.43) |
| SSRIs | 8.58 (7.38-9.98) | 8.83 (7.50-10.40) | 4.48 (3.50-5.73) |
| SNRIs | 9.80 (7.07- 13.59) | 9.41 (6.58-13.46) | 6.81 (4.02-11.51) |
| Others | 6.07 (5.29-6.98) | 5.63 (4.85-6.52) | 2.81 (2.22-3.55) |
| Prevalent users | N = 8,112 | N = 7,080 | N = 7,080 pairs |
| Total ADs | 0.98 (0.86-1.01) | 0.97 (0.85-1.00) | 0.56 (0.34-0.98) |
| TCAs | 1.07 (0.82-1.12) | 1.03 (0.89-1.09) | 0.59 (0.29-1.04) |
| SSRIs | 1.01 (0.88-1.06) | 1.00 (0.86-1.05) | 0.59 (0.27-1.00) |
| SNRIs | 1.01 (0.84-1.10) | 1.02 (0.84-1.12) | 0.60 (0.19-1.31) |
| Others | 1.04 (0.90-1.08) | 1.02 (0.88-1.07) | 0.58 (0.33-1.07) |

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

* adjustment for antipsychotics, antithrombotic agents, antidiabetes agents, lipid-modifying agents, and NSAIDs

4. 고 찰

주요 연구결과 요약

본 연구에서는 한국의약품안전관리원의 자발적부작용신고자료와 심평원의 보험 청구된 8년 7개월 간의 대규모 자료를 이용하여 실마리정보 검색 연구, 환자-교차연구, 환자-환자시간대조군연구를 수행하였으며, 기존 관찰연구들을 이용하여 체계적 문헌고찰연구와 메타분석을 통해 우울증 환자에서 항우울제 약효군별 사용에 따른 뇌출혈 발생위험을 비교하였다.

대규모의 약물부작용보고 데이터베이스에서 알려지지 않은 패턴 혹은 예측하지 못한 관련성을 실마리정보 검색 연구결과, 전연령에서 출혈, 주요 출혈, 위장관계 출혈에서 공통적으로 약효군에서는 TCAs가, 약물에서는 imipramine, fluvoxamine, vortioxetine이 실마리정보로 검출되었다. 뇌출혈에서는 imipramine만 실마리정보로 검출되었다. 노인 환자에서 출혈, 주요 출혈, 위장관계 출혈에 대한 실마리정보는 다른 항우울제와 비교했을 때 TCAs가 검색되었다. 약물별로 확인한 결과 항우울제 다른 성분들에 비해 imipramine이 네 가지 출혈 모두 보고오즈비가 높게 나타났으며, 이 외에 fluoxetine은 출혈, 주요 출혈, 뇌출혈에서 보고오즈비가 높게 확인됐다.

기존의 관찰연구들을 검토하여 SSRIs와 뇌출혈 발생과의 관련성을 확인하는 체계적 문헌고찰 연구에는 총 15편의 문헌이 포함되었다. SSRIs 사용군과 미사용군 간의 비교는 교란변수를 보정하였을 때 SSRIs의 사용이 뇌출혈 발생위험을 1.43배(95% CI 1.09-

1.88) 높였다. 연구설계에 따른 층화분석 결과, 환자-대조군연구의 경우 통계적으로 유의한 차이가 없는 반면(1.17, 0.92-1.50), 코호트연구의 경우 뇌출혈의 발생위험이 증가(2.21, 1.48-3.32)하여 차이를 보였다. SSRIs 사용군과 TCAs 사용군 간의 비교는 교란변수 보정 후 SSRIs의 사용이 뇌출혈 발생위험을 1.17배(95% CI 1.02-1.34) 증가시켰다.

뇌출혈 발생한 환자 자신이 대조군이 되는 환자-교차연구에는 3,502명이 포함되었으며, 환자시간대조군을 1:1 매칭한 결과 2,697명이 매칭되었다. 교란변수를 보정한 이후 항우울제 사용에 따른 뇌출혈 발생 대응위험도는 1.45(95% CI 1.29-1.63)로 유의하였다. 항우울제 약효군별 뇌출혈 발생위험도는 SNRIs 1.76(95% CI 1.25-2.46), Others 1.59(95% CI 1.33-1.89), SSRIs 1.55(95% CI 1.31-1.83), TCAs 1.23(95% CI 1.02-1.48)의 순으로 나타났으며, 모두 유의하게 뇌출혈의 발생위험을 높였다. 항우울제 사용에 따른 뇌출혈의 발생 위험도는 시간창에 따라 차이가 나타나지 않는 일관된 결과를 확인하였다. 시간에 따른 노출변수의 경향성을 보정한 환자-환자시간대조군연구에서 새롭게 항우울제를 처방받은 환자군의 경우 보정대응위험도가 3.15 (95% CI 2.34-4.24)로 여전히 유의하게 높은 것을 확인하였다. 약효군별 보정대응위험도는 SNRIs에서 6.40배(95% CI 2.29-16.25), SSRIs에서 3.56배(95% CI 2.25-5.62), Others에서 2.97배(95% CI 1.82-4.85), TCAs에서 2.88배(95% CI 1.78-4.66) 유의하게 증가시키는 것을 확인하였다.

선행 연구와의 비교해석

SSRIs와 non-SSRIs를 다른 모든 약물과 비교하여 출혈의 관계를 확인한 두 가지 실마리정보 검색연구가 있다 [64, 65]. 첫 번째 연구는 독일과 WHO의 약물감시 자료원을 이용하여 수행하였고, 두 번째 연구는 호주, 캐나다, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스페인, 영국 미국 자료로 국가별 분석을 수행하였다. 두 연구 모두 SSRIs, non-SSRIs에서 출혈의 보고오즈비는 유의하게 높게 나타나지 않았지만 저자는 자발적부작용신고자료의 특성상 과소보고의 영향이 있는 것으로 판단하였다. 두 연구는 비교군을 항혈전제나 비스테로이드성 항염제와 같이 출혈을 높이는 약물을 포함한 다른 모든 약물로 정의하여 유의하지 않은 결과가 나타났을 가능성 또한 존재한다. 후자의 연구에서 non-SSRIs에 비해서 SSRIs의 경우 8개국에서 모두 유의한 차이가 있었고, 이는 SSRIs에서 예방 효과를 감소하는 경향이 있다고 보고하였다 [65].

Hackam 등은 SSRIs와 뇌출혈 발생과의 메타분석 연구를 수행하였다. 뇌출혈 발생 위치에 따라 SSRIs와의 연관성을 확인한 결과, 두개내출혈(subarachnoid hemorrhage)은 72%(95 % CI 1.16–2.55), 뇌내출혈(intracerebral hemorrhage)은 30%(95 % CI 1.02–1.67) 증가시킴을 보였다. 그러나 이 연구는 2012년에 발표된 논문으로 최근의 연구를 모두 포함시키지 못하였으며, 4장의 간단한 논문으로 선정된 문헌의 질평가 결과 혹은 증화분석 결과를 담고있지 않아 확인할 수 있는 정보의 한계가 있다 [33].

Verdel 등은 후향적 관찰연구를 통해 항우울제와 뇌출혈의 위험이 1.41배(95% CI 1.21–1.64) 높아지는 것을 확인하였다. 약효군

간 위험도는 Others 1.46(95% CI 1.03–1.78), SSRIs 1.39(95% CI 1.13–1.70), TCAs 1.35(95% CI 1.03–1.78) 순으로 높았다. 또한 새롭게 항우울제를 처방받은 환자군의 경우 보정대응위험도가 2.30(95% CI 0.90–5.88)로 기존 치료군의 경우 보정위험도(1.40, 95% CI 1.20–1.63)보다 높았다. 그러나 뇌출혈의 발생이 새롭게 항우울제를 처방받은 환자군은 13명으로 기존 치료군은 359명보다 매우 낮은 수로 통계적 검정력이 낮았다[60].

생물학적 기전 및 연구결과 해석

약물에 의해 출혈 장애를 유발하여 지혈작용을 억제하는 요인들을 (1)항응고제, (2) 혈소판의 기능적인 활성을 저해시키는 경우, (3)순환하는 혈소판의 수를 감소시키는 경우, (4)병용약물 중 항응고제의 작용을 강화시키는 약물, (5)혈관 취약성을 증가시키는 경우, (6)특정 약물복용을 중단하였을 때 항응고제를 계속 복용하는 환자에서 출혈을 유도하는 경우로 범주화 할 수 있다 [66]. 위와 같은 기전으로 항우울제와 뇌출혈의 관련성을 고려해 볼 수 있다.

혈소판에 저장된 세로토닌은 인체의 총 세로토닌 농도의 99% 이상을 차지한다. 혈관 손상 및 혈소판이 활성화된 후, 세로토닌은 혈류로 방출되고 특정 수용체에 결합하여 혈관 수축 및 혈소판 응집을 촉진하여 지혈을 촉진하게 된다 [32]. 세로토닌의 혈소판으로 다시 재흡수하기 위해 관여하는 세로토닌 수송체를 억제하는 기능은 거의 대부분의 항우울제 약물이 관여하고 있다. 따라서 최근 SSRIs의 사용으로 인한 출혈의 위험이 증가한다는 연구가 증가하고 있지만 [19, 67], SSRIs 뿐만 아닌 다른 약물도 출혈의 위험을

높일 가능성이 있다.

또한 사이토크롬 P450 효소(cytochrome P450 isoenzymes, CYP)에 관여하는 약물상호작용에 의한 가능성을 고려해 볼 수 있다. Fluoxetine은 CYP2D6, CYP3A3/4, CYP2C9/10 및 CYP2C19 활성을 억제하고, fluvoxamine은 CYP1A2, CYP2C19 및 CYP3A3/4에 영향을 미친다고 알려져 있다[68]. 약물상호작용을 확인한 연구에서도 fluoxetine과 fluvoxamine은 CYP2C9을 통해 warfarin의 상호작용으로 (S)-거울상이성질체(활성형) 대사에 영향을 주어 출혈을 일으켜 출혈을 유발한다고 보고하였다 [69-71]. 또한 Fountoulakis 등의 연구에서는 fluoxetine 복용 후 반상출혈이 발생하였고, sertraline으로 대체 후 증상이 사라져 시간적 선후 관계를 확인하였다 [72].

비스테로이드성 항염제의 경우 항우울제와 마찬가지로 혈소판의 기능을 저해시키는 것으로 알려져 있다 [73]. 따라서 비스테로이드성 항염제와 항우울제를 병용하면 약물간 상호작용으로 인해 뇌출혈의 위험이 가중될 수 있다. Shin 등의 연구에서는 항우울제와 비스테로이드성 항염제의 병용 사용시 뇌출혈의 위험을 1.60배 (1.32-1.85) 증가시키는 것을 확인하였다 [74].

연구방법에 따른 고찰

1) 실마리정보 검색 연구

전연령, 노인 환자의 자발적부작용 신고자료를 이용한 실마리정보 검출 결과 유의하게 증가하였던 TCAs의 경우, 한국에서 2009년 노인에 대한 의약품 적정사용정보집을 발간하기 전까지 저렴한 약가로 노인 환자에게 압도적으로 많이 사용되었던 약효군이었고,

노인환자의 경우 혈관의 결체조직이 적어지고 다약제복용으로 상부 위장관계 출혈 등 출혈의 위험이 이미 알려져 있었기 때문에, 다른 약효군에 비해 상대적으로 많은 보고가 있었을 가능성이 있다 [20, 75].

본 연구에서는 한국의약품안전관리원의 대규모 전산자료인 자발적부작용신고자료를 이용하여 항우울제의 부작용 보고건수를 파악하고 시판허가시 사용상 주의사항에 기재되어 있지 않은 뇌출혈을 포함한 출혈에 대한 보고비를 파악하였다. 다른 항우울제와 비교하여 특정 항우울제 약효군 또는 성분에 대한 출혈, 주요출혈, 위장관계 출혈, 뇌출혈과 관련하여 신속한 실마리정보 검출이 가능하였다. 그러나 Gahr 등의 연구와 같이 자발적부작용신고자료의 특성상 과소보고의 영향을 무시할 수 없기 때문에 주의하여 해석할 필요성이 있다.

노인 환자는 약물 대사의 감소, 약동학 및 약력학의 변화, 다약제 사용, 약물간 상호작용, 약물-질병 상호작용, 낮은 복약순응도 및 지속성으로 인해 다른 연령군과 특성이 다르기 때문에 약물유해반응을 파악하는 것이 특히 중요하다 [76]. 따라서 본 연구에서는 전 연령과 60세 이상의 환자에서 항우울제 약효군 및 성분과 출혈, 주요출혈, 위장관계 출혈, 뇌출혈에 대한 안전성을 확인하였다. 또한 인과성 평가에서 가능함 이상인 보고만을 선정하여 출혈의 원인이 항우울제가 기인하지 않은 경우를 방지하고자 하였다.

2) 체계적 문헌고찰 연구

최근 관찰연구를 대상으로 시행된 체계적 문헌고찰 연구 및 메타분석을 통해 정신계 약물에서 가장 보편적으로 사용하고 있는 SSRIs와 미사용군/다른 항우울제 사용군, 세로토닌 재흡수 억제 정

도 등 다양한 비교군을 두어 뇌출혈의 위험도를 확인하였다.

체계적 문헌고찰 연구의 경우 SSRIs와 미사용군을 비교한 결과 연구 설계에 따라 다른 결과가 나타났다. 환자-대조군연구에서는 유의하지 않았지만, 코호트연구에서는 SSRIs 사용이 뇌출혈의 위험을 증가시키는 것으로 나타났다. 선정된 코호트연구들은 환자-대조군연구보다 상대적으로 최근에 시행되어 더 많은 연구대상자를 포함할 수 있었기 때문에 뇌출혈과 같은 발생률이 낮은 질환의 관련성을 확인하기에 적합했을 가능성이 있다. 두 번째로 본 연구에 포함된 문헌 중 2009년 이후에 수행된 문헌들의 경우 잘 알려진 위험요인 뿐만 아니라 신체활동, 입원/외래 방문 횟수와 같은 잠재적인 교란변수를 고려해 이전 연구보다 정교한 분석을 수행하였다. 이는 환자-대조군연구 중 소그룹 분석을 하였을 때, 2010년 이전에 투고된 연구의 경우 뇌출혈 발생위험도(0.95, 0.76-1.19)가 유의하지 않았지만, 2010년 이후에 투고된 연구에서 또한 뇌출혈 발생위험(1.59, 1.00-2.52)을 유의하게 높여 일관된 연구결과를 확인할 수 있었다. 세 번째는 환자-대조군연구의 선정기준은 성인을 포함하였지만 코호트연구는 모든 연구에서 중년 및 노인의 사람만을 포함하였다. 실제로 뇌출혈을 포함한 출혈의 위험도는 노인 환자에서 더 높은 것으로 알려져 있다 [20]. 코호트연구의 경우 20-30대를 포함하지 않았기 때문에 위험도가 높게 나타났을 가능성이 있다.

연구 결과에서 차이가 보이는 Wu 등의 연구와 Pan 등의 연구를 제외하고 뇌출혈의 발생 위험을 산출한 결과 환자-대조군연구의 경우 1.17(0.92-1.50)에서 1.12(0.96-1.31)로 일관된 결과를 확인하였다(Supplementary Figure 2). 그러나 코호트연구의 경우 2.21(1.48-3.32)에서 2.77(2.11-3.64)로 상대적으로 더 높아진

위험도를 산출하였다. 이렇듯 두 연구결과에서 이질성이 있었던 이유는 Wu 등의 연구의 경우 환자-교차연구로 휴약기간을 설정하지 않고 위험기간과 대조기간을 연달아 정의하였기 때문에 위험기간과 대조기간 사이에 잔류효과가 관여하였을 가능성이 있다. 또한 뇌출혈 발생일 이전 1년동안 항우울제 처방이 3번 미만인 환자만을 대상으로 확인하였기 때문에 위험도가 과대추정 되었을 가능성이 있다. 항우울제 복용 후 급성으로 출혈과 관련성이 높다고 알려져 있는 반면, Pan 등의 연구는 2년 단위로 이전 2년 동안 꾸준히 항우울제를 복용하였는지에 대한 여부를 설문지를 통해 확인하여 항우울제를 장기간 복용하고 있는 환자가 포함되었기 때문에 위험도가 과소추정 될 가능성이 있다.

체계적 문헌고찰 연구에서 TCAs와 비교하였을 때 SSRIs의 사용이 뇌출혈의 위험도를 유의하게 높이는 것을 확인하였다. 항우울제와 warfarin을 동시에 사용시 출혈의 결과를 초래할 수 있다. Quinn 등의 연구에 의하면 SSRIs의 사용시 미사용군에 비하여 주요 출혈의 위험이 41%(1.04-1.92) 유의하게 증가하였다. 그러나 TCAs의 경우 유의하지 않은 결과(0.82, 0.46-1.46)를 확인하였다 [70]. 또한 다른 연구들에서도 SSRIs와 warfarin을 동시에 사용한 환자에서 출혈 기전은 혈소판 응집의 직접적인 영향이 있다고 보고된 바 있다 [70, 71]. 그러나 SSRIs와 TCAs 사용을 포함한 항우울제 사용에 대한 비교연구는 현저히 부족하기 때문에 추가 연구가 필요하다.

방법론적인 측면에서는 관찰연구를 대상으로 다양한 질평가 도구들이 개발되어있다. 가장 대표적으로 뉴캐슬-오타와(Newcastle-Ottawa)와 다운스-블랙(Downs-Black) 질평가 도구가 사용되고

있다. 그러나 이러한 질평가 도구는 간단한 평가변수에 외적타당도와 내적타당도가 모두 포함되어 있고, 상세하게 기술되어 있지 않기 때문에 이를 이용하는 연구자마다 지침을 다르게 해석할 가능성이 있다. 이를 극복하기 위해 ROBINS-I가 개발되었고, ROBINS-I는 무작위배정 비교임상시험을 기준으로 평가 지표가 정의되어 있기 때문에 기존의 도구들보다 보수적으로 평가된다 [40]. 본 연구는 ROBINS -I를 이용하여 보다 객관적인 선정 문헌의 비뚤림 평가의 수행이 가능하였다.

또한 최근까지 보고된 대부분의 임상시험들이 약물의 효능에 초점을 맞추었기 때문에 약물유해반응에 대해서는 불충분하게 보고된다. 안전성에 대해 불완전하게 보고된 경우 특정 약물이 안전하다는 오해로 이어질 수 있다. 이러한 경우를 방지하기 위해 2016년 약물의 이익과 위해를 균형 있게 다루기 위해 PRISMA harm guideline이 개발되었다 [39]. 본 연구는 PRISMA harm guideline을 준수하여 연구과정과 결과를 보다 투명성과 정확성을 높여 제시할 수 있었다.

3) 환자-교차연구

환자-교차연구의 결과, 신규 치료군에서 기존치료군 보다 높은 위험도를 확인했다. 따라서 연령이 낮아질수록 위험도가 높은 원인이 노인 환자보다 젊은층의 환자에서 새롭게 항우울제를 처방받은 환자군의 분율이 많아짐으로 나타난 결과란 것을 확인할 수 있었다.

Verdel 등의 연구결과에 따르면, 세로토닌 재흡수 억제 정도에 따라 위험도를 확인한 결과 낮은 세로토닌 재흡수 억제군에서 1.63(95% CI 1.04-2.54), 중간 세로토닌 재흡수 억제군에서 1.27(95% CI 0.97-1.66), 높은 세로토닌 재흡수 억제군에서

1.45(95% CI 1.17-1.76)으로 본연구와 같은 트렌드를 보였다 [60]. 이는 뇌출혈의 발생이 항우울제의 직접적인 독성 결과가 아니라 혈소판 응집과 활성을 감소한 결과이기 때문에 세로토닌 재흡수 억제뿐만 아니라 약물의 용량이나 강도에 따라 복합적으로 발생할 수 있다. 본 연구에서도 세로토닌 재흡수 억제와 연령, 약물의 용량 혹은 치료기간간의 복합적인 영향을 확인하려 했지만 낮은 통계검정력으로 확인하는데 한계가 있었다.

환자-환자시간대조군연구의 결과 환자-교차연구와는 달리 모든 약효군 및 성분에서 유의하지 않은 결과를 확인하였다. 환자-환자 시간대조군연구를 병행함으로써 항우울제 사용의 시간적 변화에 의한 영향을 배제할 수 있어 결과적으로 상대위험도가 환자-교차연구의 결과보다 낮아진 것으로 해석된다. 또한 환자군과 환자시간대조군에서의 항우울제 복용지속력의 차이 때문에 발생할 수 있다. 이 경우 환자시간대조군의 위험기간과 대조기간이 환자군의 위험기간과 대조기간에 맞춰지기 때문에, 환자군에서 환자시간대조군보다 더 항우울제를 지속적으로 복용할 확률이 큰 것이다 [77]. 따라서 환자군의 경우 새롭게 항우울제를 처방받은 환자와 지속적으로 복용한 환자를 구분하여 뇌출혈의 위험도를 확인하였다. 그 결과, 새롭게 항우울제를 처방받은 환자의 보정대응위험도는 3.15 (95% CI 2.34-4.24)로 여전히 유의하게 높은 것을 확인하였다. 그러나 기존에 항우울제를 복용한 환자에서 전체 항우울제 및 일부 약효군에서 위험도가 낮게 나타나는 것을 확인하였다. 기존에 항우울제를 복용한 환자의 경우 다른 심각한 약물유해반응의 발생으로 인해 뇌출혈 발생 이전에 약물 복용을 중단하거나 약물을 교체할 가능성이 있으나 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

환자-교차연구는 연구대상자가 환자군에 포함됨과 동시에 대조군 역할을 하여 비교적 짧은 기간 동안 변하지 않고 교란요인으로 작용할 수 있는 요인들의 영향을 보정이 가능함으로써 대규모 청구자료에 작용할 수 있는 한계를 극복할 수 있다 [52, 78]. Apolipoprotein E allele 유전자 형질이 항우울제의 반응 가변성에 영향을 미치는 점, 음주, 흡연, 신체활동, 비만도 등 생활습관 변수에 대한 정보를 파악할 수 없는 한계점을 환자-교차연구설계를 통해 극복하고자 하였다.

또한 환자-교차연구는 노출 요인의 효과가 비교적 짧은 시간에 발현되는 것을 평가하기에 적절한 방법이다. 미국정신과학회 (American Psychiatric Association, APA)에서는 항우울제를 통한 치료는 4-9개월 지속되어야 한다고 권고한다 [79]. 그러나 우울증 환자는 치료 조기치료중단율이 높은 것으로 알려져 있고, 우리나라에서는 2주째 조기치료중단율이 29.1%, 6주째까지의 조기치료중단율은 43.5%까지 높아지는 것을 알려져 있다 [80]. 기존 관찰연구의 대부분이 항우울제에 노출된 이후 한 달 이내의 결과를 확인했으며, 14일 이내 유의한 위험 증가가 보고되어 단기간 약물 노출에 따른 뇌출혈 발생위험을 평가하는데 적합하다고 판단하였다 [24, 25, 27, 28, 31, 32, 44, 56-58, 60, 62, 63].

우울증 환자가 증가함에 따라 항우울제의 사용량도 증가함에 따라 노출변수의 시간적 경향성을 보정하기 위해 환자군에서 뇌출혈의 발생일 이후에 나타난 환자를 짝짓기한 환자-환자시간대조군연구를 적용하였다. 항우울제 사용에 영향을 미칠 수 있는 항우울제 사용에 대한 시간적 요인을 고려하고자 하였다.

본 연구의 장점 및 한계점

본 연구는 1988년부터 2017년까지의 한국의약품안전관리원의 자발적부작용보고자료원을 이용하여 항우울제 사용에 따른 뇌출혈을 포함한 다양한 출혈을 경험한 환자들과, 2009년 1월부터 2017년 7월까지 심평원 자료를 이용하여 뇌출혈로 입원하거나 응급실을 내원한 환자들을 대상으로 하여 분석하였기 때문에 우리나라의 현황을 대표성 있게 파악하였다. 또한 대규모 인구집단을 대상으로 하여 연구를 수행하였기 때문에 연구결과를 인구집단에 직접 적용할 수 있다는 장점이 있다. 연구대상자를 뇌출혈로 인한 입원 혹은 응급실을 방문하고, 항우울제를 처방받은 환자로 제한하여 진단의 타당성과 비교성을 극대화하기 위해 노력하였다. 또한 실제 의료현장의 진단 및 처방에 대한 자료를 이용하였기 때문에 임상시험에 비해 real-world를 반영한 결과이다. 측정되지 않은 교란요인의 통제가 가능하도록 환자 본인이 대조군이 되는 환자-교차연구와, 뇌출혈 변수의 시간적 경향성을 보정하기 위해 환자-환자시간대조군연구를 수행하였다. 기존 전세계에서 수행되었던 관찰연구의 결과를 통합한 체계적 문헌고찰 연구를 수행함으로써 우리나라뿐만 아니라 국제적으로 항우울제와 뇌출혈의 발생위험을 파악할 수 있었다.

약물의 특정 유해반응을 확인할 때는 비사용군과의 비교도 중요하지만, 우울증과 같은 정신질환의 환자에서는 약물 사용을 중단할 수 없으므로 약제간 비교평가가 중요하다. 본 연구에서는 항우울제 약물간 비교성을 높이기 위해 약효군 및 성분별 뇌출혈 위험도를 확인하였다.

본 연구자료에서는 2차 자료를 사용하였기 때문에 뇌 영상자료, 부검 결과, 임상의의 소견 등 뇌출혈 진단에 활용하는 임상적 자료

및 생활습관에 대한 정보를 확인하기 어려운 제한점이 있다. 자료원에서 제시된 활용 가능한 최대한의 변수를 포함하여 평가하고자 노력하였으나 측정되지 않은 임상적 혹은 사회경제적 교란요인의 영향을 완전히 배제할 수는 없기 때문에 이를 고려하여 해석하여야 한다. 또한 뇌출혈(I60-62)의 진단명의 타당도 등에 대해 추가적인 확보가 필요하다. 뇌출혈의 심평원 진단명의 정확도는 민감도와 특이도 모두 90% 이상인 것으로 나타났으며, 국외 보험청구자료와 비교하여 신뢰할 만한 수준인 것으로 보고되었다 [81].

5. 결 론

자발적부작용보고자료, 전국민 보험청구자료, 발표된 기존문헌들의 다양한 자료원을 이용한 본 약물역학연구 수행 결과, 우울증 환자에서 항우울제의 사용은 뇌출혈의 발생위험을 높였다. 새롭게 항우울제를 복용한 환자에서 항우울제 약물 중 SSRIs 뿐만 아니라 TCAs, SNRIs, Others 모든 약효군에서 위험을 높였다. 특히 기존의 전통적인 약물인 TCAs에 비해 상대적으로 최근에 시판된 SSRIs, SNRIs, Others에서 위험을 높이는 것으로 나타났다. 이는 우울증 환자에서 출혈의 위험이 높은 환자일 경우 항우울제를 신중으로 사용할 때, 항우울제의 처방이 불가피할 경우 주의 깊은 모니터링이 요구된다.

참 고 문 헌

1. *Korea National Statistical Office, Statistics on the aged.* 2017.
2. Joung-Soon, K., *Perspective on Population Characteristics and Health Problems of Koreans in 21st Century.* Korean J Prev Med, 1994. 27: p. 175-85.
3. Clark, L.A., *The anxiety and depressive disorders: Descriptive psychopathology and differential diagnosis.* Personality, psychopathology, and psychotherapy. 1989: Academic Press. 83-129.
4. Lovibond, P.F. and S.H. Lovibond, *The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories.* Behav Res Ther, 1995. 33: p. 335-43.
5. *World Health Organization, Depression and other common mental disorders: global health estimates.* 2017.
6. *Organization for Economic Co-operation and Development, Health at a Glance, 2017.*

7. James, S.L., et al., *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet 2018. 392: p. 1789–858.
8. Yoshimasu, K., C. Kiyohara, and K. Miyashita, *Suicidal risk factors and completed suicide: meta-analyses based on psychological autopsy studies*. Environ Health Prev, 2008. 13: p. 243.
9. Bostwick, J.M. and V.S. Pankratz, *Affective disorders and suicide risk: a reexamination*. Am J Psychiat, 2000. 157: p. 1925–32.
10. Hirokawa, S., et al., *Mental disorders and suicide in Japan: a nation-wide psychological autopsy case-control study*. J Affect Disord, 2012. 140: p. 168–75.
11. Behr, S., F. Andersohn, and E. Garbe, *Risk of intracerebral hemorrhage associated with phenprocoumon exposure: a nested case-control study in a large population-based German database*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2010. 19:

p. 722–30.

12. Espinoza, R. and J. Unutzer, *Diagnosis and management of late-life depression*. UpToDate., 2009.
13. 김선지, *우리나라 전체 우울증환자에서 항우울제 처방양상*. 2018, 서울대학교 대학원.
14. Gelenberg, A.J., et al., *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder third edition*. Am J Psychiat, 2010. 167: p. 1.
15. 박선철, et al., *근거중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침, 개정판 (I): 항우울제 치료의 초기선택*. J Korean Neuropsychiatr Assoc, 2013. 52: p. 253–62.
16. Reid, S. and C. Barbui, *Long term treatment of depression with selective serotonin reuptake inhibitors and newer antidepressants*. BMJ, 2010. 340: p. c1468.
17. Humphries, J.E., M.S. Wheby, and S.R. VandenBerg, *Fluoxetine and the bleeding time*. Arch Pathol Lab Med, 1990. 114: p. 727–8.
18. Laporte, S., et al., *Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: a meta-*

- analysis of observational studies*. Pharmacol Res, 2017. 118: p. 19–32.
19. Serebruany, V.L., *Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something?* Am J Med, 2006. 119: p. 113–6.
 20. de Abajo, F.J., *Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function*. Drugs Aging, 2011. 28: p. 345–67.
 21. Jakobsen, J.C., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis*. BMC Psychiatry, 2017. 17: p. 58.
 22. Anglin, R., et al., *Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis*. Am J Gastroenterol, 2014. 109: p. 811.
 23. Jiang, H.-Y., et al., *Use of selective serotonin reuptake*

- inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2015. 13: p. 42–50. e3.
24. de Abajo, F.J., et al., *Intracranial haemorrhage and use of selective serotonin reuptake inhibitors.* Br J Clin Pharmacol, 2000. 50: p. 43–7.
 25. Bak, S., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of stroke: a population-based case-control study.* Stroke, 2002. 33: p. 1465–73.
 26. Chen, Y., J.J. Guo, and N.C. Patel, *Hemorrhagic stroke associated with antidepressant use in patients with depression: does degree of serotonin reuptake inhibition matter?* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2009. 18: p. 196–202.
 27. Douglas, I., L. Smeeth, and D. Irvine, *The use of antidepressants and the risk of haemorrhagic stroke: a nested case control study.* Br J Clin Pharmacol, 2011. 71: p. 116–20.
 28. Wu, C.S., et al., *Association of cerebrovascular events*

- with antidepressant use: A case–crossover study.* Am J Psychiat, 2011. 168: p. 511–21.
29. Hackam, D.G. and M. Mrkobra, *Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis.* Neurology, 2012. 79: p. 1862–1865.
30. Aarts, N., et al., *Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and cerebral microbleeds in the general population.* Stroke, 2014. 45: p. 1951–7.
31. Akoudad, S., et al., *Antidepressant use is associated with an increased risk of developing microbleeds.* Stroke, 2016. 47: p. 251–4.
32. Renoux, C., S. Vahey, and S. Dell'Aniello, *Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With the Risk for Spontaneous Intracranial Hemorrhage.* JAMA Neurol, 2017. 74: p. 173–80.
33. Hackam, D.G. and M. Mrkobra, *Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis.* Neurology, 2012. 79: p. 1862–5.
34. Tatsumi, M., et al., *Pharmacological profile of*

- antidepressants and related compounds at human monoamine transporters*. Eur J Pharmacol, 1997. 340: p. 249–58.
35. Gillman, P.K., *Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated*. Br J Pharmacol, 2007. 151: p. 737–48.
 36. Edwards, I.R. and J.K. Aronson, *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management*. Lancet, 2000. 356: p. 1255–9.
 37. Montastruc, J.L., et al., *Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database*. Br J Clin Pharmacol, 2011. 72: p. 905–8.
 38. Rothman, K.J., S. Lanes, and S.T. Sacks, *The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2004. 13: p. 519–23.
 39. Zorzela, L., et al., *PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews*. BMJ, 2016. 352:

p. i157.

40. Sterne, J.A., et al., *ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions*. BMJ, 2016. 355: p. i4919.
41. Kim, L., J.-A. Kim, and S. Kim, *A guide for the utilization of health insurance review and assessment service national patient samples*. Epidemiol Health, 2014. 36.
42. Park, T.H. and J.C. Choi, *Validation of stroke and thrombolytic therapy in Korean National Health Insurance claim data*. J Clin Neurol, 2016. 12: p. 42–8.
43. Schmidt, L.B., et al., *Recurrent intracerebral hemorrhage: associations with comorbidities and medicine with antithrombotic effects*. PLoS One, 2016. 11: p. e0166223.
44. Kharofa, J., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of hemorrhagic stroke*. Stroke, 2007. 38: p. 3049–51.
45. Vernooij, M., et al., *Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study*. Neurology, 2008. 70: p. 1208–14.

46. Quan, H., et al., *Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries.* Am J Epidemiol, 2011. 173: p. 676–82.
47. Fulton–Kehoe, D., et al., *Use of antidepressant medications in relation to the incidence of breast cancer.* Br J Cancer, 2006. 94: p. 1071.
48. Van Walraven, C., et al., *Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study.* BMJ, 2001. 323: p. 655.
49. Schelleman, H., et al., *Antidepressant–warfarin interaction and associated gastrointestinal bleeding risk in a case–control study.* PLoS One, 2011. 6: p. e21447.
50. Salkeld, E., L.E. Ferris, and D.N. Juurlink, *The risk of postpartum hemorrhage with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants.* J Clin Psychopharmacol, 2008. 28: p. 230–4.
51. Fang, M.C., et al., *A new risk scheme to predict warfarin–*

- associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study.* J Am Coll Cardiol, 2011. 58: p. 395–401.
52. Wang, S., et al., *Future-cases as present controls to adjust for exposure-trend bias in case-only studies.* Epidemiology, 2011. 22: p. 568.
 53. Shin, D., et al., *Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis.* J Neurol, 2014. 261: p. 686–95.
 54. Biffi, A., L. Scotti, and G. Corrao, *Use of antidepressants and the risk of cardiovascular and cerebrovascular disease: a meta-analysis of observational studies.* Eur J Clin Pharmacol, 2017. 73: p. 487–97.
 55. Douros, A., M. Ades, and C. Renoux, *Risk of Intracranial Hemorrhage Associated with the Use of Antidepressants Inhibiting Serotonin Reuptake: A Systematic Review.* CNS Drugs, 2018. 32: p. 321–34.
 56. Chen, Y., et al., *Risk of cerebrovascular events associated with antidepressant use in patients with depression: a*

- population-based, nested case-control study.* Ann Pharmacother, 2008. 42: p. 177–84.
57. Risselada, R., et al., *Withdrawal of statins and risk of subarachnoid hemorrhage.* Stroke, 2009. 40: p. 2887–92.
58. Smoller, J.W., et al., *Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the Women's Health Initiative study.* Arch Intern Med, 2009. 169: p. 2128–39.
59. Pan, A., et al., *Depression and incident stroke in women.* Stroke, 2011. 42: p. 2770–5.
60. Verdel, B.M., et al., *Use of serotonergic drugs and the risk of bleeding.* Clin Pharmacol Ther, 2011. 89: p. 89–96.
61. Hung, C.C., et al., *The association of selective serotonin reuptake inhibitors use and stroke in geriatric population.* Am J Geriatr Psychiatry, 2013. 21: p. 811–5.
62. Lee, Y.C., et al., *Effects of selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants on cerebrovascular events: A nationwide population-based cohort study.* J Clin Psychopharmacol, 2013. 33: p. 782–

9.

63. Lee, Y.C., et al., *Comparison of the effects of serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors versus selective serotonin reuptake inhibitors on cerebrovascular events.* J Clin Psychiatry, 2016. 77: p. e1–e7.
64. Gahr, M., et al., *Risk of bleeding related to selective and non–selective serotonergic antidepressants: a case/non–case approach using data from two pharmacovigilance databases.* Pharmacopsychiatry, 2015. 48: p. 19–24.
65. Gahr, M., et al., *Association between haemorrhages and treatment with selective and non–selective serotonergic antidepressants: Possible implications of quantitative signal detection.* Psychiatry Res., 2015. 229: p. 257–63.
66. Soloway, H.B., *Drug–induced bleeding.* Am J Clin Pathol, 1974. 61: p. 622–7.
67. Meijer, W.E., et al., *Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants.* Arch Intern Med, 2004. 164: p. 2367–70.
68. Nemeroff, C.B., C.L. DeVane, and B.G. Pollock, *Newer*

- antidepressants and the cytochrome P450 system. Am J Psychiat*, 1996. 153: p. 311–20.
69. Duncan, D., et al., *Antidepressant interactions with warfarin. Int Clin Psychopharmacol*, 1998. 13: p. 87–94.
 70. Quinn, G.R., et al., *Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bleeding risk in patients with atrial fibrillation taking warfarin. Am J Cardiol*, 2014. 114: p. 583–6.
 71. Comoretto, R.I., et al., *Bleeding events attributable to concurrent use of warfarin and other medications in high-risk elderly: meta-analysis and Italian population-based investigation. Eur J Clin Pharmacol*, 2018. 74: p. 1061–70.
 72. Fountoulakis, K.N., et al., *Ecchymoses as an adverse effect of fluoxetine treatment. Psychiatry Res*, 2007. 152: p. 91–2.
 73. Schafer, A.I., *Effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy on platelets. Am J Med*, 1999. 106: p. 25S–36S.
 74. Shin, J.-Y., et al., *Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity*

- score matched study*. BMJ, 2015. 351: p. h3517.
75. Ministry of Food and Drug Safety. *Jeonmungayong Noin-e Daehan Uiyagpum Jeogjeong Sayong Jeongbojib 2009*.; Available from: http://www.mfds.go.kr/brd/m_218/list.do?multi_itm_seq=0&board_id=data0013&seq=&srchTp=0&srchWord=%EB%85%B8%EC%9D%B8.
 76. Onder, G., et al., *Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA)*. J Am Geriatr Soc, 2002. 50: p. 1962–8.
 77. Hallas, J., et al., *Persistent user bias in case–crossover studies in pharmacoepidemiology*. Am J Epidemiol, 2016: p. 1–9.
 78. Maclure, M., Mittleman, and MA, *Should we use a case–crossover design?* Annu Rev Public Health, 2000. 21: p. 193–221.
 79. American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder*.

3rd ed. Arlington: American Psychiatric Association. 2010.

80. 이경욱, et al., 항우울제를 복용 중인 주요 우울증 환자에서 조기 치료 중단율과 위험 요인. 대한정신약물학회지, 2006. 17: p. 550-6.
81. McCormick, N., et al., *Validity of diagnostic codes for acute stroke in administrative databases: a systematic review*. PLoS One, 2015. 10: p. e0135834.

Appendix

Supplementary Table 1. Search strategy for observational studies on antidepressants with serotonin reuptake inhibition and intracranial hemorrhage using Medline/PubMed, EMBASE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) and PsycINFO databases from January 1980 to January 2019

Medline/PubMed

| Description | Key terms |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antidepressants | serotonin agents[MeSH Terms] OR specific serotonin reuptake inhibitors[all fields] OR selective serotonin reuptake inhibitor[all fields] OR serotonin norepinephrine reuptake inhibitor[all fields] OR serotonin modulators stimulators[all fields] OR serotonin antagonists reuptake inhibitors[all fields] OR selective serotonin reuptake enhancer[all fields] OR SSRI[all fields] OR SNRI[all fields] OR SMS[all fields] OR sari[all fields] OR SSRE[all fields] OR serotonin uptake inhibitors[MeSH Terms] OR antidepressant[all field] OR norepinephrine[MeSH Terms] OR norepinephrine reuptake inhibitor[all fields] OR dopamine-norepinephrine reuptake inhibitors[all fields] OR norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors[all fields] OR NRI[all fields] OR DNRI[all fields] OR NDRI[all fields] OR TCA[all fields] OR tricyclic antidepressant[all fields] OR tetracyclic antidepressants[all fields] OR TeCA[all fields] OR MAOI[all fields] OR monoamine oxidase inhibitors[all fields] |
| Intracranial hemorrhage | intracranial hemorrhages[MeSH Terms] OR hemorrhagic stroke[all fields] OR intracranial hemorrhage[all fields] OR posterior fossa hemorrhage[all |

| | |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | fields] OR subarachnoid hemorrhage[all fields] OR putamen hemorrhage[all fields] OR basal ganglia hemorrhage[all fields] OR cerebrum hemorrhage[all fields] OR cerebral parenchymal hemorrhage[all fields] OR intracerebral hemorrhage[all fields] OR cerebral brain hemorrhage[all fields] OR cerebral hemorrhage[all fields] OR hemorrhage[all fields] |
| Publication type: observational studies | longitudinal studies[MeSH Terms] OR cohort[all fields] OR case control[all fields])) OR "comparative study"[Publication Type] OR "clinical study"[Publication Type]) OR "observational study"[Publication Type]) OR "evaluation studies"[Publication Type] |
| Limits | - |

EMBASE

| Description | Key terms |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antidepressants | 'antidepressant agent'/exp OR 'antidepressive agent' OR 'serotonin uptake inhibitor'/exp OR 'selective serotonin reuptake inhibitor' OR 'serotonin noradrenalin reuptake inhibitor'/exp OR 'serotonin norepinephrine reuptake inhibitor' OR 'serotonin modulator and stimulator' OR 'noradrenalin uptake inhibitor'/exp OR 'norepinephrine reuptake inhibitor' OR 'tricyclic antidepressant agent'/exp OR 'tricyclic antidepressant' OR 'monoamine oxidase inhibitor'/exp OR 'monoamine oxidase inhibitor' OR SSRI OR SNRI OR SARI OR SMS OR MAOI OR TCA |
| Intracranial hemorrhage | 'bleeding'/exp OR 'brain hemorrhage'/exp OR 'subarachnoid hemorrhage'/exp OR hemorrhage OR haemorrhage OR 'brain hemorrhage' OR 'brain haemorrhage' OR 'cerebral hemorrhage' OR 'cerebral haemorrhage' OR 'subarachnoid hemorrhage' OR 'subarachnoid haemorrhage' OR 'posterior fossa |

| | |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | hemorrhage' OR 'posterior fossa haemorrhage' OR 'intracranial hemorrhage' OR 'intracranial haemorrhage' OR 'putaminal hemorrhage'/exp OR 'putamen hemorrhage' OR 'putamen haemorrhage' OR 'basal ganglion hemorrhage'/exp OR 'basal ganglia hemorrhage' OR 'basal ganglia haemorrhage' OR 'cerebral parenchymal hemorrhage' OR 'cerebral parenchymal haemorrhage' OR 'intracerebral hemorrhage' OR 'intracerebral haemorrhage' OR 'cerebral brain hemorrhage' OR 'cerebral brain haemorrhage' |
| Publication type: observational studies | 'observational study'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'case control study'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR 'self controlled case series' OR 'case crossover' OR 'observational study' OR 'case control' OR 'cohort' |
| Limits | - |

CINAHL

| Description | Key terms |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antidepressants | (MH "Antidepressive Agents+") OR (MH "Antidepressive Agents, Second Generation+") OR "antidepressant" OR (MH "Serotonin Uptake Inhibitors+") OR selective serotonin reuptake inhibitor OR serotonin norepinephrine reuptake inhibitor OR (MH "Serotonin Neuron Agents+") OR serotonin modulator and stimulator OR norepinephrine reuptake inhibitor OR tricyclic antidepressant agent OR (MH "Antidepressive Agents, Tricyclic") OR (MH "Monoamine Oxidase Inhibitors+") OR monoamine oxidase inhibitor OR SSRI OR SNRI OR SARI OR MAOI OR TCA |
| Intracranial hemorrhage | (MH "Hemorrhage+") OR (MH "Intracranial Hemorrhage+") OR (MH "Cerebral Hemorrhage+") OR (MH "Subarachnoid Hemorrhage") OR (MH "Basal Ganglia Hemorrhage") OR hemorrhage OR haemorrhage |

| | |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | OR brain hemorrhage OR brain haemorrhage OR cerebral hemorrhage OR cerebral haemorrhage OR subarachnoid hemorrhage OR subarachnoid haemorrhage OR posterior fossa hemorrhage OR posterior fossa haemorrhage OR intracranial hemorrhage OR intracranial haemorrhage OR putamen hemorrhage OR putamen haemorrhage OR basal ganglia hemorrhage OR basal ganglia haemorrhage OR cerebral parenchymal hemorrhage OR cerebral parenchymal haemorrhage OR intracerebral hemorrhage OR intracerebral haemorrhage OR cerebral brain hemorrhage OR cerebral brain haemorrhage |
| Publication type: observational studies | (MH "Nonexperimental Studies+") OR self controlled case series OR case crossover OR observational study OR longitudinal study OR case control OR cohort) |
| Limits | - |

PsycINFO

| Description | Key terms |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antidepressants | MAINSUBJECT.EXACT("Antidepressants") OR antidepressants OR MAINSUBJECT.EXACT("Serotonin") OR (selective serotonin reuptake inhibitor) OR (serotonin norepinephrine reuptake inhibitor) OR (serotonin modulator and stimulator) OR (tricyclic antidepressant agent) OR (monoamine oxidase inhibitor) OR (SSRI OR SARI OR SMS OR SNRI OR MAOI OR TCA |
| Intracranial hemorrhage | MAINSUBJECT.EXACT("Hemorrhage") OR (hemorrhage OR haemorrhage OR brain hemorrhage OR brain haemorrhage OR cerebral hemorrhage OR cerebral haemorrhage OR subarachnoid hemorrhage OR subarachnoid haemorrhage OR posterior fossa hemorrhage OR posterior fossa haemorrhage OR |

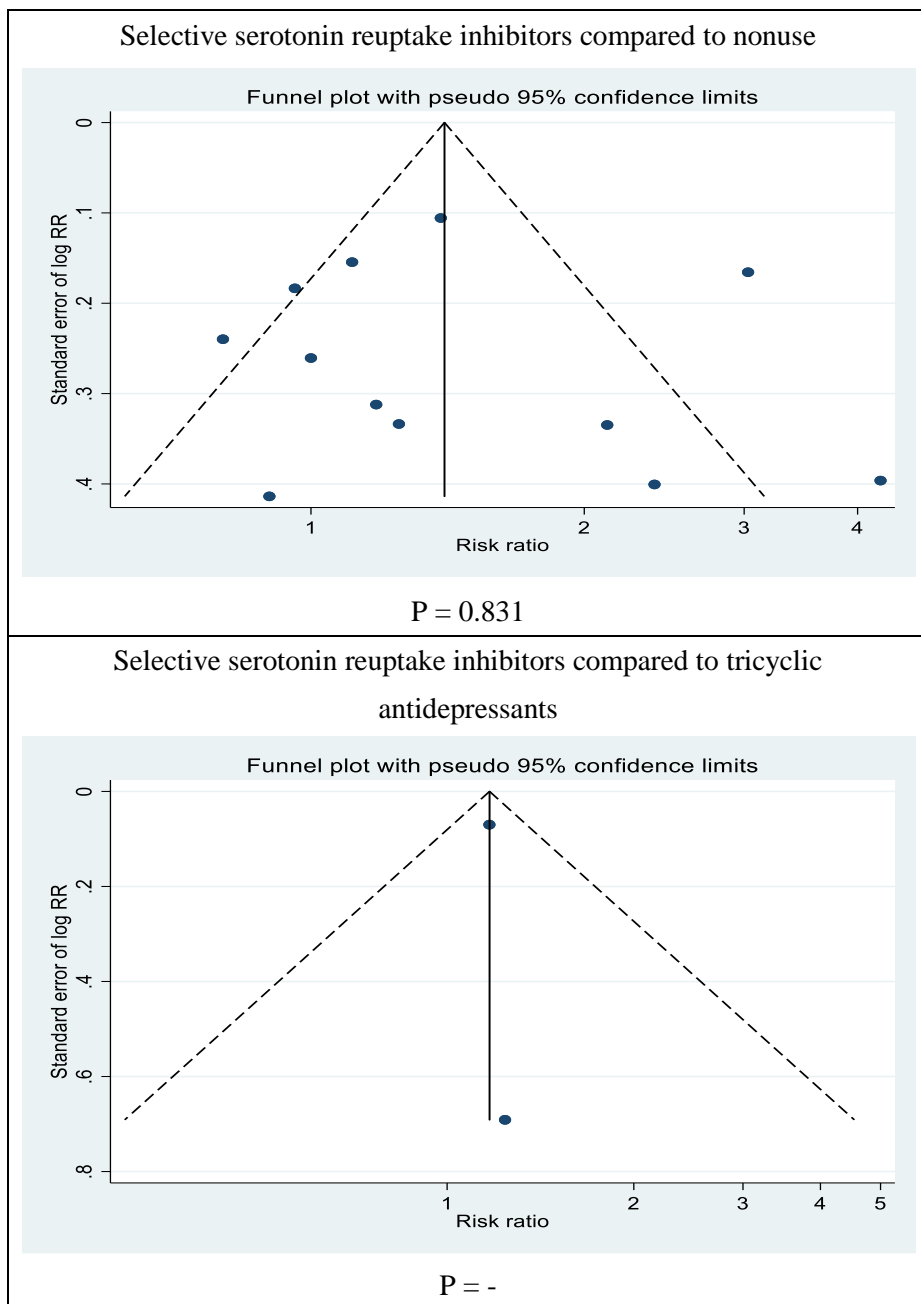
| | |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | intracranial hemorrhage OR intracranial haemorrhage OR putamen hemorrhage OR putamen haemorrhage OR basal ganglia hemorrhage OR basal ganglia haemorrhage OR cerebral parenchymal hemorrhage OR cerebral parenchymal haemorrhage OR intracerebral hemorrhage OR intracerebral haemorrhage OR cerebral brain hemorrhage OR cerebral brain haemorrhage)) |
| Publication type: observational studies | MAINSUBJECT.EXACT("Cohort analysis") OR (observational OR cohort OR case control OR longitudinal OR comparative OR case crossover OR self controlled case series |
| Limits | Date: After 1980, Document type: NOT (conference AND conference paper AND conference), PsycINFO: Scholarly Journals AND NOT (animals AND rodents AND rats AND mice) |

Supplementary Table 2. Risk of bias assessments criteria for seven domains based on the risk of bias in nonrandomized studies - of interventions

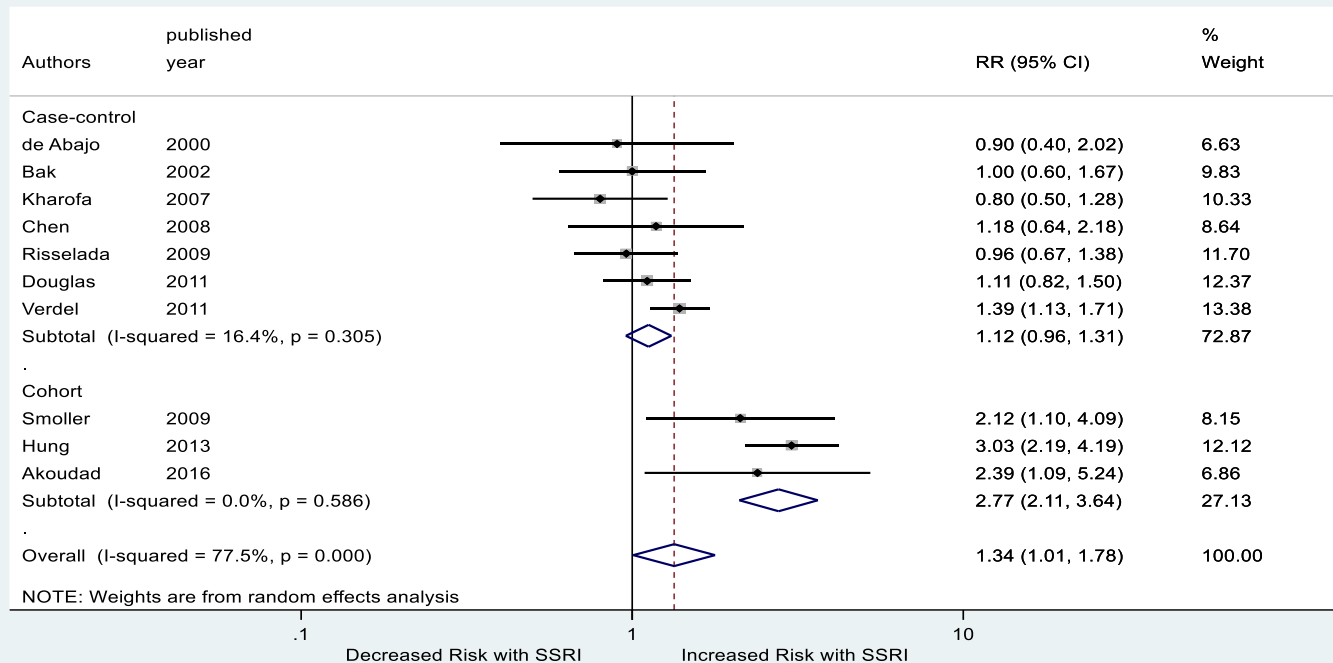
(ROBINS-I) tool

| Bias domain | Criteria for considering the risk of bias assessment |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bias due to confounding | <p>Low risk: the authors controlled all confounding dimensions.</p> <p>Moderate risk: the authors adjusted at least one of confounding dimensions.</p> <p>Serious risk: the authors did not control confounding dimensions.</p> |
| Bias in the selection of participants into the study | <p>Low risk: start of follow-up and start for intervention coincided.</p> <p>Moderate risk: adjustment techniques were used for possibility of selection bias.</p> <p>Serious risk: the authors did not adjust selection bias or well report about inclusion or exclusion criteria.</p> |
| Bias in the classification of interventions | <p>Low risk: intervention was collected at the time of intervention.</p> <p>Moderate risk: intervention group well determined but some interventions were defined retrospectively.</p> <p>Serious risk: intervention group not well defined or presented.</p> |
| Bias due to deviations from intended interventions | <p>Low risk: deviations reflected usual practice.</p> <p>Moderate risk: deviations were expected in usual practice, but they slightly effected on the outcome.</p> <p>Serious risk: deviations were expected in usual practice that were observed imbalances between intervention groups and likely to</p> |

| | |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | have impact on the outcome. |
| Bias due to missing data | <p>Low risk: data almost complete or analysis addressed missing participants and removed any risk of bias.</p> <p>Moderate risk: proportions and reasons for missing data differed slightly between intervention groups and the analysis did not eliminate the risk of bias.</p> <p>Serious risk: missing participants were substantially different across interventions and did not address inappropriately in the analysis.</p> <p>No information: there was no available missing data.</p> |
| Bias in the measurement of outcomes | <p>Low risk: outcome was comparable between groups and unlikely to be effected by the interventions.</p> <p>Moderate risk: outcome was comparable between groups but slightly influenced by the interventions.</p> <p>Serious risk: outcome was not comparable between intervention groups or outcome measure was subjective.</p> |
| Bias in the selection of the reported result | <p>Low risk: there is clear evidence (pre-registered protocol or plan for statistical analysis) for all reported results.</p> <p>Moderate risk: the analyses and outcome measurements were consistent reported with a previous plan, there is no evidence for selection of the analysis among multiple analyses and there is no indication for subgroups.</p> <p>Serious risk: different definition of outcome assessments in methods and results, risk of selective reporting was high or the subgroup was reported on the basis of results.</p> <p>Critical risk: selective reporting of results was strongly suspected and unreported results were likely to have substantially difference from the reported results.</p> |



Supplementary Figure 1. Funnel plot and Egger's test p-value for publication bias in the studies on antidepressant treatment associated with the onset of intracranial hemorrhage



Supplementary Figure 2. Using selective serotonin reuptake inhibitors and intracranial hemorrhage compared to nonuse except heterogeneous studies.

Abstract

Introduction: The prevalence of major depressive disorder was 4.4% (approximately 322 million people) worldwide in 2015. The prevalence of depression also increased rapidly. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) is one of the most commonly used pharmacological drugs among psychotropic drugs. It has been suggested that blocking serotonin reuptake reduces platelet aggregation and activity, thus increasing the risk of brain hemorrhage. Until recently, studies have produced controversial results regarding whether using antidepressants increased the risk of intracranial hemorrhage. Importantly, not only SSRI but also other antidepressants have serotonin reuptake inhibition. The purpose of this study was to evaluate the relationship between using antidepressants and the risk of brain hemorrhage through various research designs which were signal detection, systematic review and case–crossover study.

Methods: In the signal detection, we detected signals of brain hemorrhage risk associated with antidepressants using the Korea

Adverse Event Reporting System (KAERS) database. We included causality assessments that were reported as higher than possible. Statistical analysis was performed using disproportionality analysis. Reporting odds ratios and 95% confidence intervals (CIs) were calculated.

In the systematic review, we identified relevant articles from the databases (MEDLINE, EMBASE, CINAHL and PsycINFO), and keyword searching was conducted according to the principle of PICOT–SD. Observational studies comparing SSRI therapy with nonuse and non–SSRI use. Outcome was defined brain hemorrhage. The relative risks or odds ratios and 95% CIs were calculated by random effect model.

In the case–crossover study, the study subjects were patients who diagnosed brain hemorrhage from January 2009 to July 2017 using the Health Insurance Review and Assessment (HIRA) database. We excluded patients with diagnosis of brain hemorrhage and ischemic stroke in 2009, and head injury. Patients without antidepressants prescriptions within index period before brain hemorrhage were also excluded. Exposure

drugs were TCA, SSRI, SNRI and Others. Hazard period and control period were defined 14 days. One hazard period and four control periods were matched individually. Sensitivity analysis for 7 days and 28 days in hazard period and control period was conducted. The odds ratios and 95% CIs were estimated by conditional logistic regression. We also conducted case–time–time–control study, which adjusted the time trend due to the increased use of antidepressants, to confirm the consistency of the results.

Results: In the signal detection study, the reports related to TCAs were the most frequent. The signal for brain hemorrhage at all ages were 1.81 (95% CI 1.03–3.16) in TCAs compared to other antidepressants. According to the therapeutic class, imipramine had a higher reporting odds ratio than other antidepressants. In elderly patients, the most common reports were TCAs. According to the results of the therapeutic class, imipramine and fluoxetine had higher reporting odds ratios than other antidepressants.

Fifteen relevant articles were ultimately selected in the

systematic review. Regarding SSRI use compared to nonuse, brain hemorrhage showed a statistically significant difference (adjusted risk ratio (aRR) 1.43, 95% CI 1.09–1.88). When the comparison group was set to TCA, the aRR of brain hemorrhage was 1.17 (95% CI 1.02–1.34) for SSRI use.

We selected 3,502 patients in the case–crossover study. After adjustment, use of antidepressants was associated with a 1.45 increased the risk of brain hemorrhage (95% CI 1.29–1.63). In a stratified analysis, the risks were 1.76(95% CI 1.25–2.46) in SNRIs, 1.59(95% CI 1.33–1.89) in Others, 1.55(95% CI 1.31–1.83) in SSRIs, and 1.23(95% CI 1.02–1.48) in TCAs. After adjustment exposure–time trends led to nonsignificant results. However in case of incident users adjusted OR was 3.15 (95% CI 2.34–4.24) in antidepressants.

Conclusions: Using incident antidepressant users increase the risk of brain hemorrhage. In particular, SSRIs, SNRIs, Others, which were recently marketed, are more increased the risk than TCAs. The study result suggests a close monitoring is recommended when new antidepressants use in depressive

patients, particularly patients having high risk of brain hemorrhage.

* The partial contents of this work was published in *Journal of Clinical Psychopharmacology* (Kim, S., Ko, Y. J., Park, K., Yang, B. R., Kim, M. S., & Park, B. J. (2019). Fluoxetine and Risk of Bleeding in Patients Aged 60 Years and Older Using the Korea Adverse Event Reporting System Database: A Case/Noncase Study. *J Clin Psychopharmacol*, 39, 362–366).

Keywords: Major depressive disorder, Antidepressants, Serotonin reuptake inhibition, Bleeding, Brain hemorrhage, TCAs, SSRIs, SNRIs, Others

Student number: 2018 – 33447